

AUS DER NEUROLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK DER LUDWIG – MAXIMILIANS- UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Vorstand: Prof. Dr. med. Marianne Dieterich, FANA, FEAN

Idiopathische intrakranielle Hypotension: Einfluß vorbestehender Kopfschmerzen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von:

Tsvetelina Nikolaeva Paunova

aus Sofia, Bulgarien

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Straube

Mitberichterstatter: PD Dr. Jan – Hinnerk Mehrkens

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Christoph Schankin

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 02.05.2019

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	5
1.1	Einleitung.....	5
1.1.1	Inzidenz	5
1.1.2	Ätiologie	5
1.1.3	Klinik.....	5
1.1.4	Pathomechanismus	7
1.1.5	Diagnose und Differentialdiagnosen	7
1.1.6	Therapie	8
1.2	Primäre und sekundäre Kopfschmerzen	9
1.2.1	Migräne.....	9
1.2.2	Kopfschmerz vom Spannungstyp	10
2	Fragestellung.....	11
3	Patienten und Methoden.....	12
3.1	Patientenkollektiv	12
3.2	Einschluss- und Diagnosekriterien	12
3.3	Patientendaten	13
3.4	Fragebogen.....	13
3.4.1	Fragebogen Teil I.....	13
3.4.2	Fragenbogen Teil II	14
3.5	Kopfschmerz-Phänotypisierung	14
3.5.1	Migräne oder wahrscheinliche Migräne	14
3.5.2	Spannungskopfschmerz oder wahrscheinlicher Spannungskopfschmerz.....	14
3.6	Zusatzuntersuchungen	15
3.6.1	Kraniale Bildgebung	15
3.6.2	Spinale Bildgebung.....	15
3.6.3	Liquor	15
3.7	Statistik	15
4	Ergebnisse	16
4.1	Studienkollektiv	16
4.2	Diagnosestellung	17
4.2.1	Diagnosestellung bei Patienten mit spontaner intrakranieller Hypotension	17
4.2.2	Diagnosestellung bei Patienten mit postpunktionellem Liquorunterdrucksyndrom.....	18
4.3	Demografie.....	19
4.4	Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Noxen	20
4.5	Schmerzmittelgebrauch	20
4.6	Komorbiditäten.....	21
4.7	Kopfschmerz beim Liquorunterdrucksyndrom.....	22
4.7.1	Kopfschmerzbeginn	22

4.7.2	Zeitspanne bis zum Auftreten der Symptome.....	22
4.7.3	Schmerzfreies Intervall bei Lageänderung.....	23
4.7.4	Klinische Charakteristika	24
4.7.5	Klinische Charakteristika	26
4.7.6	Klinische Symptomatik.....	27
4.7.7	Aggravierende Faktoren.....	27
4.7.8	Begleitsymptome zum Zeitpunkt der Untersuchung.....	27
4.8	Phänotyp der Kopfschmerzen beim Liquorunterdrucksyndrom	29
4.8.1	Phänotyp der Kopfschmerzen bei spontaner intrakranieller Hypotension	29
4.8.2	Phänotyp der Kopfschmerzen bei postpunktionellem Liquorunterdrucksyndrom	30
4.8.3	Phänotyp der Kopfschmerzen bei vorbestehendem primärem Kopfschmerzsyndrom	31
4.8.4	Häufigkeit von Migräne und Spannungskopfschmerzen beim Liquorunterdrucksyndrom	31
4.9	Diagnostik beim Liquorunterdrucksyndrom.....	32
4.9.1	Neurologische Bildgebung bei spontaner intrakranieller Hypotension	32
4.9.2	Neurologische Bildgebung bei postpunktionellem Liquorunterdrucksyndrom	44
4.9.3	Meningeale KM-Aufnahme und Migräne.....	47
4.9.4	Liquordiagnostik	47
4.10	Therapie und Verlauf.....	48
4.10.1	Therapie und Verlauf.....	49
4.10.2	Therapie und Verlauf bei bekannter Migräne und migräneähnlichen Kopfschmerzen	51
5	Diskussion	53
5.1	Klinische Unterschiede zwischen SIH und postpunktionellem Liquorunterdrucksyndrom.....	53
5.2	Einfluss eines primären Kopfschmerzsyndroms auf die liquorunterdruckabhängigen Beschwerden	54
5.3	Meningeales Enhancement und Migräne.....	56
5.3.1	Meningeales Enhancement.....	56
5.3.2	CGRP und Migräne.....	56
5.4	Limitierungen	57
6	Zusammenfassung	58
7	Literaturverzeichnis	60
8	Abkürzungsverzeichnis	65
9	Anhang.....	66
9.1	Abbildungsverzeichnis.....	66
9.2	Bilderverzeichnis.....	66
9.3	Tabellenverzeichnis	67
9.4	Fragebogen.....	68
10	Eidesstattliche Versicherung.....	72
11	Danksagung	73

1 Einleitung

1.1 Einleitung

Kopfschmerzen gehören zu den häufigsten neurologischen Symptomen, v. a. bei Patienten in der Notaufnahme (Schankin et al. 2017). Unterschieden werden primäre Kopfschmerzen wie z. B. Migräne oder Spannungskopfschmerz und sekundäre Kopfschmerzen, die Ausdruck einer anderen Erkrankung sind, wie z. B. Meningitis, Kopfschmerz bei erhöhtem Liquordruck oder andere (IHS III 2018). Bei der überwiegenden Anzahl der Patienten liegen primäre Kopfschmerzen vor (Friedman et al. 2007). Sowohl die Diagnostik als auch die Therapie von Kopfschmerzen kann eine lumbale Liquorpunktion erforderlich machen (Graff-Radford et al. 2014). Eine Komplikation einer lumbalen Liquorpunktion ist das postpunktiolle Liquorunterdrucksyndrom, welches in der Regel von lageabhängigen Kopfschmerzen begleitet wird. Wenn das Syndrom spontan auftritt, spricht man von einer spontanen intrakraniellen Hypotension (Mokri 2013).

1.1.1 Inzidenz

Die spontane intrakranielle Hypotension (SIH) oder das idiopathische Liquorunterdrucksyndrom ist eine seltene Erkrankung, deren jährliche Inzidenz auf 5/100000 geschätzt wird (Schievink 2000). Die Diagnose wird oftmals zu spät (Mokri. 2002) oder falsch gestellt (Schievink. 2003).

Der Erkrankungsgipfel liegt um das vierte Lebensjahrzehnt (Schievink 2000). Dabei sind Frauen zwei Mal häufiger betroffen als Männer (Schievink et al. 1998, Tanaka et al. 2016).

1.1.2 Ätiologie

Ursächlich für den Liquorverlust sind in der Mehrzahl spontane Lecks, die meist spinal (Schievink WI et al. 2012) und selten im Bereich des Kopfes (Mokri 2002) entstehen. Die häufigste Lokalisation ist am cervico-thorakalen Übergang oder im Bereich der BWS (Mokri 2013).

Spinale Lecks entwickeln sich aus Zysten, also dort, wo eine lokale Strukturschwäche der Dura vorbesteht, pathologischen Bandscheiben- oder Knochendeformitäten (diskogene Mikrosporne) (Beck et al. 2016), selten aus Venen fisteln. Die Zysten finden sich typischerweise im Bereich der Nervenwurzeln (Wurzeltaschenzysten) und können auch bei beschwerdefreien Gesunden gefunden werden. Prädisponierend zur Entwicklung von spontanen Lecks sind Erkrankungen des Bindegewebes wie z. B. das Marfan-Syndrom oder das Ehlers-Danlos-Syndrom. Vermutlich führt eine intrakranielle Druckerhöhung, z. B. bei einem Valsalva-Manöver, oder ein banales Trauma zu dem spontanen Einreißen der präformierten Schwachstelle in der Dura und zum Liquorausstritt an der Stelle.

Wenn Osteophyten und verkalkte Bandscheibenprotrusionen wie diskogene Mikrosporne die Dura penetrieren, kommt es in der Regel zu größeren Lecks mit einer höheren Flussrate des Liquors (Kranz et al. 2016).

1.1.3 Klinik

Das Leitsymptom beim Liquorunterdrucksyndrom ist der orthostatische Kopfschmerz, welcher in aufrechter Körperposition auftritt und in der Regel im Liegen (flache Lagerung) sistiert. Dabei kann diese Lageabhängigkeit im Verlauf etwas zurücktreten. Der Kopfschmerz ist dann auch in flacher Lagerung noch vorhanden, meist aber weniger stark ausgeprägt. Der beschwerdefreie Zeitraum nach dem Aufstehen aus der liegenden Position korreliert am Anfang mit dem Ausmaß des Liquoraustrittes.

Der Liquorunterdruckkopfschmerz wird häufig als pulsierend beschrieben. Die Lokalisation variiert ebenso wie die Stärke von kompletter Schmerzfreiheit bis zu Vernichtungskopfschmerzen. Der Schmerz verstärkt sich manchmal durch Valsalvamanöver oder körperliche Anstrengung (Mokri 2013).

Die Palette an Begleitsymptomen ist breit (**Tabelle 1**). Nackensteifigkeit, Tinnitus, Hörminderung, Doppelbilder und Übelkeit werden von vielen Patienten berichtet (Angelo et al. 2011, Berroir et al. 2004). Weitere Begleitsymptome sind Verschwommensehen, Gesichtsfeldausfälle (Ferrante et al. 2010) und Morbus Menière ähnliche Beschwerden (Isildak et al. 2010). In Einzelfällen sind auch Bewegungsstörungen (Mokri 2014), Hormonstörungen (Schievink et al. 2015) sowie demenzähnliche Beschwerden (Capizzano et al. 2016) berichtet worden. Nacken- oder Rückenschmerzen können dem Kopfschmerz vorausgehen (Mokri 2013). In manchen Fällen finden sich radikuläre Syndrome und Myelopathien, das Liquorunterdrucksyndrom kann in seltenen Fällen sogar eine ALS vortäuschen (Schievink et al. 2013).

Tabelle 1: Überblick über berichtete Symptome (Angelo et al. 2011, Berroir et al. 2004, Capizzano et al. 2016, Ferrante et al. 2010, Isildak et al. 2010, Mokri 2014, Mokri et al. 2006, Russo et al. 2011, Schievink et al. 2015, Schievink et al. 2013, Zada et al. 2007).

Hauptsymptom
Orthostatischer Kopfschmerz
Nebensymptome
Vigilanzminderung (Kompression des Mittelhirns)
Sopor
Koma
Meningismus
Hirnnervenausfälle
Verschwommensehen
Gesichtsfeldausfälle
Doppelbilder (Paresen von Hirnnerven III, IV und VI, am häufigsten jedoch vom Nervus abducens)
Tinnitus
Hypakusis
Schwindel
Dysarthrie
Dysphagie
Motorische Symptome
Neurodegenerative Erkrankungen ähnliche Symptome
Parkinson-Syndrom
Choreatiforme Syndrome
Bewegungsstörungen
Tremor
Dystonie
Tics
Radikuläre Symptome
Radikuläre Schmerzen
Parästhesien
Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen
Gangataxie
Vegetative Symptome
Übelkeit
Erbrechen
Hormonstörungen
Hyperprolaktinämie
Neuropsychologische Symptome
Frontotemporale Demenz ähnliches Syndrom

1.1.4 Pathomechanismus

Hauptbildungsort vom Liquor ist der Plexus choroideus der Seitenventrikel, wo von aus dieser über den dritten und den vierten Ventrikel befördert wird, bevor er durch die Foramina Luschkae et Magendii in den Subarachnoidalraum übertritt. Durch die Arachnoidalzotten im Subarachnoidalraum findet anschließend die Resorption statt (Killer HE 2013).

Der Liquor, ca. 150 ml Gesamtvolumen (Strupp et al. 2009), wird täglich alle sechs bis acht Stunden komplett ausgetauscht (Killer 2013).

Der Liquordruck ist von der Körperposition (Chapman PH et al. 1990) und dem Body-Mass-Index (Whiteley W et al. 2006) abhängig.

Dabei ist der Liquordruck im Schädel im Liegen höher als im Stehen (orthostatische Komponente). Bei aufrechter Körperposition ist der Schädelndruck niedriger als der lumbale Druck und kann sogar negative Werte einnehmen (Chapman et al. 1990). Durch den umgebenden Liquor wird das Gehirn vor Erschütterungen geschützt (Killer 2013). Bei einer Verminderung des Liquorvolumens kommt es dementsprechend zum Tieftreten von Hirnstrukturen. Es entsteht ein Zug auf die sensibel innervierten Meningen, was teils für den Kopfschmerz verantwortlich ist (Mokri 2000). Auf der anderen Seite entsteht der Kopfschmerz durch die kompensatorische zerebrale Vasodilatation (Brightbill et al. 2000, Shahriari et al. 2016), die das fehlende Liquorvolumen intrakraniell ausgleicht. Es kommt möglicherweise zu einer autonomen Fehlsteuerung der glatten Muskulatur (Shahriari et al. 2016). Husten oder Pressen führen zu einer kurzzeitigen Erhöhung des venösen Druckes und damit des Liquordruckes, was eine Druckwelle des Liquors aus dem Schädel über das Foramen magnum in den Spinalraum (Killer 2013) und gleichzeitig einem erhöhten venösen Druck hervorruft, was die dilatierten venösen Blutleiter weiter stellt und die Schmerzprovokation durch Valsalva-Manöver erklärt (Mokri 2002).

Durch das Absinken des Hirns – „Ventrikelkollaps“ und Tieftreten der Kleinhirntonsillen („Pseudo-Arnold-Chiari-Syndrom“) – kommt es auch zu den in der Bildgebung zu sehenden Veränderungen (Mokri 2000).

Zum anderen sind die Kompensationszeichen auffällig. Die Summe aus Liquor-, Blut- und Hirnvolumen soll immer gleich sein (Monro-Kellie-Hypothese). Daraus folgt, dass eine Verminderung des Liquorvolumens eine kompensatorische Anhebung des venösen Blutvolumens bewirkt. Im Kopfbereich ist das gesteigerte Blutvolumen bildgebend als erweiterte Venen, gestaute Sinus und verstärkte KM-Aufnahme der Meningen und in Einzelfällen als Hypophysevergrößerung zu sehen. Zum Teil kann es zu einer Schrankenstörung und zum Austritt von eiweißreicher Flüssigkeit mit Bildung von Hygromen kommen.

Im Spinalbereich ist die Dilatation der epiduralen Venen bildgebend sichtbar (Mokri 2001).

1.1.5 Diagnose und Differentialdiagnosen

Die Diagnosestellung erfolgt anhand der Klinik und der typischen Befunde in der Bildgebung. Bei Fehlen jeglicher Beschwerden lässt sich die intrakranielle Hypotension nur anhand der MRT-Aufnahmen vermuten (Schievink et al. 2012). Am häufigsten ist das pachimengiale Enhancement (Fuh et al. 2008), welches supra- oder infratentoriell auftreten kann (Graff-Radford et al. 2014). Die verstärkte KM-Aufnahme ist in der MRT bis zu drei Monate nach der erfolgreichen Behandlung nachweisbar und kann fehlen, wenn die Aufnahme kurz nach Beschwerdebeginn angefertigt wurde (Fuh et al. 2008). Ebenso typisch ist das Venendilatationszeichen, welches an der Einmündungsstelle der Venen in den Sinus gut sichtbar ist (Graff-Radford et al. 2014). Ein weiterer typischer Befund ist das Absinken des Gehirnes infolge des Liquorverlustes. Zeichen des Absinkens des Gehirnes sind eingeeengte Ventrikelräume, durch den Kollaps abgeflachtes Chiasma opticum, eine vergrößerte und abgeflachte Hypophyse, eine Einengung des Mittelhirnes sowie Tiefstand der Kleinhirntonsillen (Graff-Radford et al. 2014). Häufig kann es auch zu chronischen subduralen Hygromen kommen. Dabei haben Männer (Lai et al. 2007, Takahashi et al. 2016) und ältere Patienten (Tanaka et al. 2016) häufiger Subduralhämatome als Hygrome.

Durch die Liquorhypovolämie wird der den Sehnerv umgebende Subarachnoidalraum schmaler und der Durchmesser des Nervus opticus nimmt ab, was in speziellen MRT der Orbita nachgewiesen werden kann (Takeuchi et al. 2012).

Gehäuft findet man als Ursache für das Liquorunterdrucksyndrom strukturelle Veränderungen des Duralsackes, u. a. Divertikel und Wurzelaschenzysten (Medina et al. 2010). Ein Hinweis auf Liquorlecks sind epidurale Flüssigkeitsansammlungen in der spinalen MRT mit T2-Sequenz (Kranz et al. 2016), die sich über mehrere Segmente erstrecken können. Zwischen den ersten zwei Wirbelkörpern nennt man dies falsches C1-C2-Zeichen. Des Weiteren finden sich Kompensationszeichen (meningeales Enhancement und Venendilatationszeichen der epiduralen Venenplexus).

In manchen Fällen lässt sich der Liquoraustritt myelographisch bzw. im Post-Myelo-CT/MR direkt nachweisen. Lecks mit einem langsamen Fluss sind in der Post-Myelo-CT oder dem Myelo-MR nach

intrathekaler Gadoliniumgabe als Kontrastmittelanreicherungen nahe den Nervenwurzeln sichtbar. In der Umgebung von Lecks mit höherem Liquorfluss finden sich oft langstreckige Kontrastmittelanreicherungen in der Bildgebung (Kranz et al. 2016).

Bei bestehendem Verdacht und anderweitig nicht nachweisbaren Lecks ist die Radioisotopenzisternographie eine weitere diagnostische Möglichkeit. Dabei scheint die fehlende Aktivität über die Konvexität der Großhirnhemispären ein ausreichender Beweis zu sein, was aber zur Lokalisation eines Lecks nichts beiträgt (Mokri 2014).

Der Liquoreröffnungsdruck kann erniedrigt (Chung et al. 2000, Schoffer et al. 2002) oder normwertig sein, was laut einer Studie von Kranz et al. aus dem Jahr 2016 häufiger der Fall ist. (Kranz et al. 2016). Fälle mit erhöhtem Liquorprotein und Pleozytosen werden ebenso beobachtet, insbesondere nach längerem Verlauf (Chung et al. 2000, Schoffer et al. 2002). Diese dürfen jedoch nicht mit erregerbedingten Meningitiden verwechselt werden (Balkan et al. 2012). Die wichtigsten Differentialdiagnosen eines lageabhängigen Kopfschmerzes sind Kopfschmerzen bei Tonsillentiefstand auf dem Boden einer Arnold-Chiari-Malformation (Mea et al. 2011) und zervikogene Kopfschmerzen (Delfini et al. 2000, Vincent 2000). Der radiologische Befund ist von erregerbedingten oder autoimmunologischen Meningitiden abzugrenzen (Mokri et al. 1995).

1.1.6 Therapie

Weitverbreitet in der Literatur ist die Meinung, dass die idiopathische intrakranielle Hypotension meistens selbst limitierend ist. Um dies zu belegen, fehlen größere randomisierte Studien. Unbehandelt kann das Liquorunterdrucksyndrom Subduralhämatome (Schievink et al. 2005), seltener eine Sinusvenusthrombose zur Folge haben (Costa et al. 2012).

In erster Linie besteht die Therapie aus Bettruhe, Coffein- oder Theophyllineinnahme (Mokri 2013). Der therapeutische Erfolg von Coffein wird auf seine vasokonstrierende Wirkung und hiermit auf die Reduktion des venösen Blutflusses zurückgeführt (Lin et al. 2002). Es ist nicht untersucht, wie viele Patienten aufgrund dieser Maßnahmen eine Besserung verzeichnen.

Bei ausbleibender Besserung werden zusätzlich epidurale Blutpatches (EPBs) empfohlen (Chung et al. 2005). Bei einem EPB nutzt man eine Technik, die ähnlich der Anlage eines Periduralkatheters ist. Unter sterilen Bedingungen wird über eine lumbale Punktion der Periduralraum punktiert und dort 20-25 ml (manchmal sogar bis 100 ml) Eigenblut installiert (Schievink 2006). Durch das Patch entsteht einerseits eine Tamponade für das Leck, andererseits wird der Liquordruck durch Kompression des Durasackes angehoben (Sencakova et al. 2001).

Je nachdem, ob sich der Liquorausstritt lokalisieren lässt oder nicht, wird die Prozedur gezielt (also in Höhe eines vermuteten oder nachgewiesenen Lecks) oder ungezielt durchgeführt. Ungezielt wird im Lumbalbereich gepatcht, Eingaben auf anderen Höhen bedürfen Bildwanderkontrollen (Mokri 2013). Über die Effektivität beider Vorgehensweisen gibt es unterschiedliche Meinungen. In einer Studie von 2011 hatten die Patienten nach gerichteten Patches ein besseres Outcome als die Patienten nach ungerichteten (Cho et al. 2011), während in einer früheren Studie auch bei ungerichtetem Vorgehen mehr als zwei Drittel der Patienten schmerzfrei wurden (Berroir et al. 2004).

Eine Alternative zu dem Blutpatch stellt die epidurale Fibrininjektion dar, bei der auf Leckhöhe 20-40 ml Fibrin installiert werden (Schievink et al. 2004).

Beim Scheitern von EPBs und den konservativen Behandlungsmethoden ist ein chirurgisches Vorgehen angesagt. Ebenso wenn multiple Lecks oder Liquoristeln vorhanden sind (Hüfner et al. 2006). Der operative Leckverschluss erfolgt durch Divertikelligatur, wenn es um kleine Divertikeln geht, oder mittels Gelfoam bei multiplen Divertikeln (Schievink et al. 1998). Wurzeltaschenzysten werden ligiert und zusätzlich mit Gelfoam gedeckt, genauso wie Zysten, die perioperativ entdeckt werden (Maher et al. 2000).

Bei therapierefraktären Kopfschmerzen sollen erneute Lecks oder eine intrakranielle Hypertension in Erwägung gezogen werden (Graff-Radford et al. 2014).

1.2 Primäre und sekundäre Kopfschmerzen

The International Headache Society (IHS) teilt die Kopfschmerzsyndrome in primäre und sekundäre Syndrome ein (**Tabelle 2**). Die primären Kopfschmerzen sind auf keine anderen Erkrankungen zurückzuführen, es handelt sich um eigenständige Krankheitsbilder, der Kopfschmerz ist also die Erkrankung. Dazu gehören die Migräne (**IHS 1**), Kopfschmerz vom Spannungstyp (**IHS 2**), die trigemino-autonomen Kopfschmerzen (wobei der Clusterkopfschmerz die häufigste Form ist) sowie die Gruppe 4 (**IHS 4**) mit selteneren primären Kopfschmerzsyndromen.

Sekundäre Kopfschmerzsyndrome sind Ausdruck einer anderen Erkrankung und keine eigenständigen Krankheitsbilder. Dabei können sekundäre Kopfschmerzen sehr wohl klinisch den Phänotyp einer primären Kopfschmerzkrankung haben (Schankin et al. 2012). Für die Diagnosestellung ist der kausale Zusammenhang mit einer anderen Erkrankung erforderlich, z. B. Halswirbelsäulen- (HWS-) oder Kopftrauma. Es wird nicht mehr zwingend gefordert, dass der Kopfschmerz remittiert, wenn die Grunderkrankung behoben ist (ICHD-III-Klassifikation). Die sekundären Kopfschmerzen umfassen die Kapitel 5-12 (IHS III 2018).

Tabelle 2: Aktuelle Klassifikation der Kopfschmerzkrankungen nach der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (IHS) (IHS III 2018).

Teil 1: Primäre Kopfschmerzsyndrome
1. Migräne
2. Kopfschmerz vom Spannungstyp
3. Trigemino-autonome Kopfschmerzkrankungen
4. Andere primäre Kopfschmerzkrankungen
Teil 2: Sekundäre Kopfschmerzsyndrome
5. Kopfschmerz zurückzuführen auf ein Kopf- und/oder Halswirbelsäulen-Trauma
6. Kopfschmerz zurückzuführen auf Gefäßstörungen im Bereich des Kopfes oder Halses
7. Kopfschmerz zurückzuführen auf nichtvaskuläre intrakraniale Störungen
8. Kopfschmerz zurückzuführen auf eine Substanz oder deren Entzug
9. Kopfschmerz zurückzuführen auf eine Infektion
10. Kopfschmerz zurückzuführen auf eine Störung der Homöostase
11. Kopf oder Gesichtsschmerz zurückzuführen auf Erkrankungen des Schädels sowie von Hals, Augen, Ohren, Nase, Nebenhöhlen, Zähnen, Mund oder anderen Gesichts- oder Schädelstrukturen
12. Kopfschmerz zurückzuführen auf psychiatrische Störungen

1.2.1 Migräne

Das Hauptsymptom bei der Migräne ist ein mittlerer bis starker, häufig als pulsierend beschriebener Kopfschmerz, der einseitig, aber auch bilateral ist. In der Regel treten Photo-/Phono-/Osmophobie begleitend auf. Daneben besteht eine Appetitlosigkeit bis zum Erbrechen. Die Schmerzen verstärken sich bei normaler körperlicher Belastung. Der Migränekopfschmerz kann unbehandelt bis 72 Stunden anhalten (für weitere Details siehe Kapitel 3.5.1). An Migräne leiden Frauen drei Mal häufiger als Männer (Launer et al. 1999).

Man unterscheidet die Migräne mit und ohne Aura. Bei einer Aura kommt es meist vor dem Kopfschmerz zu einer voll reversiblen neurologischen Symptomatik wie z. B. Flimmerskotomen, sensiblen Reizphänomenen, aphasischen Störungen oder selten auch Paresen. Teile der Pathophysiologie der Migräne sind gut untersucht (IHS III 2018).

Die theoretischen Ansätze zur Migräneentstehung gehen von der Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems aus, wo die Schmerzempfindung entsteht. Dieses besteht aus dem N. ophthalmicus (dem ersten Trigeminasast) und den meningealen Gefäßen. Sensibel innerviert er noch die Hirnhäute. Bei einer Aktivierung der Nozizeptoren, z. B. durch mechanische oder chemische Reize oder eine Stimulation der Hirnhaut, werden aus den freien Nervenendigungen Substanz P, Stickstoffmonoxid (NO), Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) und andere Substanzen freigesetzt, welche eine neurogene Entzündung bewirken (Ebersberger 2002).

Im Trigeminkerngebiet im Hirnstamm erfolgen eine Umschaltung und Weiterleitung der nozizeptiven Signale zu höher geordneten Hirnstrukturen. Die spinalen Trigeminasneurone stehen unter der Hemmwirkung des Hypothalamus. Wenn diese aufgehoben wird, kann ein Migräneanfall getriggert werden (Akerman et al. 2011). Zudem wird während Migräneattacken eine Aktivierung im Hirnstamm beobachtet, weswegen er von manchen Autoren als „Migränegenerator“ bezeichnet wird (Bahra et al. 2001, Weiller et

al. 1995). Bei dieser Hypothese liegt also der Ursprungort der Migräne zentral, dies erklärt auch die vegetativen Symptome in der Attacke.

Eine andere gängige Theorie ist die Triggerung von Attacken über eine primäre kortikale Dysfunktion. Bei der Entstehung der sogenannten CSD (cortical spreading depression) spielt eine kortikale Übererregbarkeit die primäre Rolle. Die wandernde Depolarisationswelle entsteht im Okzipitallappen und breitet sich mit einer Geschwindigkeit von 3 mm/min über eine Cortexhälfte aus. Es kommt zu einer kurzzeitigen neuronalen Hyperaktivität, der eine Unterdrückung der EEG-Aktivität folgt. Dadurch sind die „Plus-“ sowie „Minussymptome“ (z. B. Flimmerskotome) zu erklären. Aufgrund der engen Kopplung zwischen der neuronalen Aktivität und der Hirndurchblutung kommt es zuerst zu einer Hyperperfusion und nachfolgend zur Hypoperfusion. Die CSD ist also für die Migräneaura und die damit assoziierte Symptome ursächlich. Ob die CSD durch eine sterile Entzündung der Meningen die peripheren Nozizeptoren in dem trigeminovaskulären System aktivieren kann, ist offen (Lauritzen 1994).

1.2.2 Kopfschmerz vom Spannungstyp

Der Spannungskopfschmerz ist ein leichter bis mittelstarker Kopfschmerz ohne besondere weitere begleitende Symptome. Die Episodendauer von Spannungskopfschmerzen variiert von 30 Minuten bis sieben Tage. Der Schmerz ist typischerweise beidseitig und drückend, von mittlerer bis starker Intensität und wird durch körperliche Aktivität nicht verstärkt. Es dürfen leichte Photo- oder Phonophobie auftreten, allerdings keine Übelkeit oder Erbrechen. Die Unterscheidung zwischen häufigem und chronischem Spannungskopfschmerz richtet sich nach der Anzahl der Kopfschmerzepisoden im Monat (IHS III 2018) (für weitere Details siehe Kapitel 3.5.2).

Spannungskopfschmerz kommt häufiger als alle anderen Kopfschmerzarten vor. Die 1-Jahrprevalenz liegt bei 38.3 % mit einer Abnahme im Alter. Frauen sind bis zu drei Mal häufiger betroffen als Männer (Crystal et al. 2010).

Über die Pathophysiologie ist wenig bekannt. Bei Patienten mit Spannungskopfschmerzen können schon passive Nacken- und Schulterbewegungen Schmerzen auslösen, was sich durch die erhöhte Schmerzempfindlichkeit der perikraniellen Muskulatur (Christensen et al. 2005), vor allem bei der chronischen Form (Ashina et al. 2005), erklären lässt.

Bei den chronischen Spannungskopfschmerzen liegt vermutlich eine Sensitivierung im ZNS vor. Was die initialen Schmerzreize in der Peripherie bewirkt, ist letztendlich unklar. Auf Dauer führen periphere Schmerzreize zu einer Sensitivierung auf spinaler und supraspinaler Ebene, was aus einer Disinhibition absteigender Schmerzbahnen (Bendtsen 2000) und den Schmerztriggerpunkten im Nacken resultiert (Fernández-de-las-Peñas et al. 2011). Dabei spielen mehrere Neurotransmitter eine Rolle – Substanz P, Prostaglandine, Stickstoffmonoxid NO und andere (Bendtsen 2000).

2 Fragestellung

Wir wollten einerseits klinisch klären, ob bei Patienten mit einer idiopathischen intrakraniellen Hypotension andere Symptome auftreten als bei Patienten mit einer intrakraniellen Hypotension nach lumbaler Liquorpunktion. In bereits publizierten Studien über Liquorunterdruck wurden bisher immer nur entweder spontane intrakranielle Hypotension oder iatrogen verursachte intrakranielle Hypotension untersucht. Soweit uns bekannt ist, verglich nur eine Arbeit das Outcome von Patienten mit idiopathischem und iatrogen verursachtem Liquorunterdruck (So et al. 2016), sodass hier weitere Untersuchungen notwendig sind.

Es ist bekannt, dass Migräne ein Risikofaktor für die Entwicklung von Hirntumorkopfschmerzen ist (Schankin et al. 2010) und der Hirntumorkopfschmerz oft den Phänotyp eines primären Kopfschmerzsyndroms aufweist (Schankin et al. 2012). Daher soll untersucht werden, ob das Vorbestehen eines primären Kopfschmerzsyndroms (Migräne bzw. Spannungskopfschmerz) einen Einfluss auf die klinische Präsentation, also den Phänotyp des Kopfschmerzes hat und ob das Risiko für Liquorunterdruckkopfschmerzen bei Patienten mit vorbekanntem Kopfschmerzsyndrom erhöht ist.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Februar 2012 bis Februar 2017 wurden 78 Patienten an der neurologischen Klinik der Universität München mit Verdacht auf ein Liquorunterdruck gesehen. Alle Patienten wurden persönlich interviewt beziehungsweise telefonisch kontaktiert. Nach mündlichem Einverständnis wurde den Patienten eine Einverständnis- sowie die Datenschutzerklärung in schriftlicher Form zugeschickt. Wenn keine telefonische Kontaktaufnahme möglich war, wurden bis zu drei Versuche per Post unternommen.

Insgesamt 16 Patienten lehnten die Teilnahme ab und zu neun Patienten war keine Kontaktaufnahme möglich, sodass 25 Patienten nicht eingeschlossen werden konnten. Letztlich wurden 53 Patienten im Sinne einer Fallserie prospektiv rekrutiert (**Abbildung 1**). Bei 38 von den 53 Patienten lag ein idiopathisches Liquorunterdrucksyndrom oder eine spontane intrakranielle Hypotension (SIH) vor, bei 15 Patienten wurde dieses iatrogen (lumbale Liquorpunktion) verursacht.

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Ludwig-Maximilians-Universität (Projekt-Nummer 305-15) genehmigt.

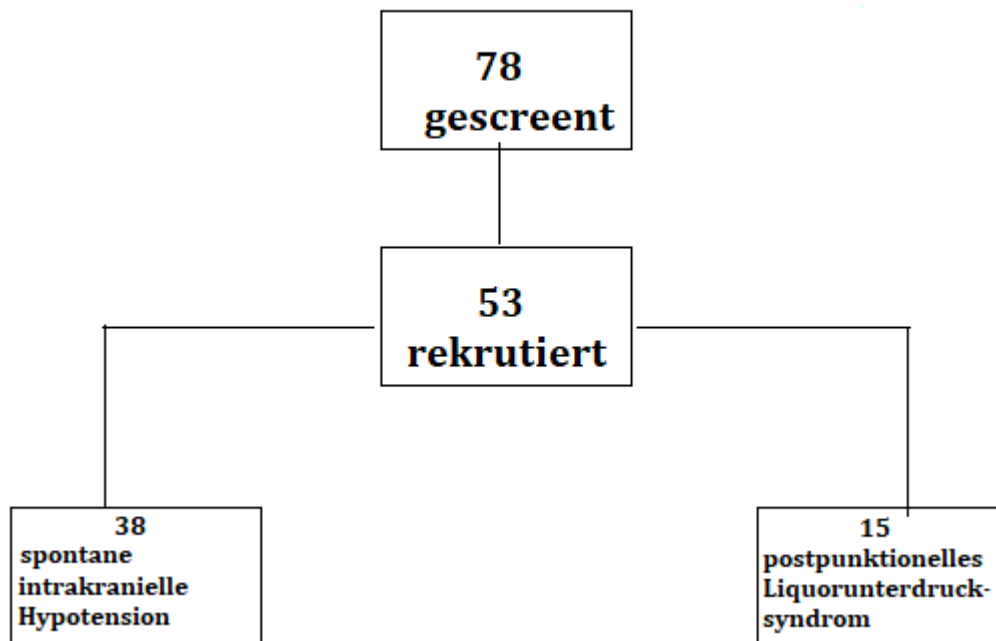


Abbildung 1: Screening und Recruiting des Patientenkollektivs.

3.2 Einschluss- und Diagnosekriterien

In unsere Studie wurden einwilligungsfähige Patienten mit der Diagnose eines Liquorunterdrucks eingeschlossen, welches iatrogen oder idiopathisch verursacht wurde.

Laut den diagnostischen ICHD-III-Kriterien (IHS III 2018) liegt ein postpunktioneller Kopfschmerz vor, wenn dieser innerhalb von fünf Tagen nach der Durchführung einer lumbalen Liquorpunktion auftritt.

Tabelle 3: ICHD-III-Kriterien für die Diagnosestellung von postpunktionellem Kopfschmerz (IHS III 2018).

Postpunktioneller Kopfschmerz
Stattgefundene lumbale Liquorpunktion
Auftreten der Kopfschmerzen innerhalb von 5 Tagen nach der lumbalen Liquorpunktion

Eine spontane intrakranielle Hypotension liegt bei vermindertem Liquoreröffnungsdruck und/oder dementsprechend apparativen Befunden vor. Zudem sollte der Kopfschmerz im temporalen oder kausalen Zusammenhang mit dem Liquorunterdruck stehen oder infolge eines Liquorlecks entstehen (IHS III 2018).

Tabelle 4: ICHD-III-Kriterien für die Diagnosestellung von spontaner intrakranieller Hypotension (IHS III 2018).

Kopfschmerz bei spontaner intrakranieller Hypotension
Erniedrigter Eröffnungsdruck (< 60 mm) und/oder Nachweis eines Liquorlecks in der Bildgebung
Auftreten der Kopfschmerzen im zeitlichen oder kausalen Zusammenhang mit dem erniedrigten Eröffnungsdruck oder den Liquorlecks

Das im Wesentlichen von uns als Screening-Kriterium benutzte klinische Symptom war die Lageabhängigkeit des Kopfschmerzes, hinzu kamen typische Bildgebungsbefunde.

3.3 Patientendaten

Patienteninformationen über Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), Alkoholkonsum, kardiovaskuläre Risikofaktoren, internistische und maligne Vorerkrankungen wurden aus den Akten ermittelt und gegebenenfalls durch die Angaben, die im Interview erhoben wurden, ergänzt. Des Weiteren wurde eruiert, ob bei den Patienten oder in der Familie Migräne oder andere Kopfschmerzsyndrome bekannt sind. Dabei wurde die ICHD-III-Klassifikation (IHS III 2018) zugrunde gelegt.

3.4 Fragebogen

Die Patienten wurden im Rahmen eines telefonischen oder persönlichen Gesprächs interviewt. Als Grundlage für das Interview diente ein spezieller Fragebogen (**siehe Anhang, Kapitel 9.1**). Dieser basierte auf den aktuellen diagnostischen Kriterien (IHS III 2018) für Kopfschmerzen beim Liquorunterdrucksyndrom, Migräne sowie Spannungskopfschmerzen.

Der Fragebogen bestand aus zwei Teilen, die sich auf den Kopfschmerz beim Liquorunterdrucksyndrom (**Teil I**) und vorbestehende Kopfschmerzsyndrome (**Teil II**) bezogen (**siehe Anhang, Kapitel 9.1**). Die Antworten wurden angemessen kategorisiert und mithilfe der nominalen (binär, Ja/Nein-Fragen, z. B. Begleitbeschwerden oder mehrfache Antwortmöglichkeiten, z. B. Schmerzmittel möglich) oder ordinalen (z. B. Schmerzskala) Skala gemessen.

3.4.1 Fragebogen Teil I

Dieser Abschnitt des Fragebogens fokussierte sich auf die Kopfschmerzen, die die Patienten in der akuten Beschwerdesituation entwickelten. Die Patienten wurden nach auslösenden Ereignissen (z. B. Traumen, Verhebetrauma etc.) und dem zeitlichen Auftreten von Kopfschmerzen bezüglich dieser möglichen Ursachen gefragt (z. B. in direkter zeitlicher Nähe und später). Ein besonderes Augenmerk wurde dabei auf das schmerzfreie Intervall bei Lageänderung (wie viel Minuten nach dem Aufstehen aus der Waagerechten), die Dauer (dauerhafter oder episodischer Schmerz), die aggravierenden Faktoren (tageszeitliche Schwankungen, Verstärkung durch körperliche Anstrengung, bei Niesen, Pressen oder Husten) und die Begleitbeschwerden (Lichtempfindlichkeit, Lärmempfindlichkeit, Tinnitus, Hörminderung, Übelkeit, Erbrechen, Nackensteifigkeit oder anderes) gelegt. Zur genaueren Beschreibung des Schmerzes wurden Fragen zur Lokalisation (Stirn, Augen, Schläfen, Ohr, Hinterkopf, oberhalb des Nackens, ganzer Kopf oder andere Kopfbereiche, ob der Schmerz einseitig oder beidseitig lokalisiert war), Qualität (pulsierend, stechend, drückend, brennend, elektrisierend) und Stärke (numerische Analogskala 1-10) gestellt und die Antworten dokumentiert. Des Weiteren eruierten wir, welche Schmerzmittel die Patienten einnahmen (Ibuprofen, Naproxen, ASS, Diclofenac, Indometacin, Paracetamol, Metamizol, Triptan, Ergotamin, Opiat, Kombinationspräparate) und ob die konservativen (Analgetika, Bettruhe, i.v. Flüssigkeitszufuhr) oder invasiven (Blood-Patches, Operationen) Therapien zu einer Beschwerdelinderung führten.

3.4.2 Fragenbogen Teil II

Der zweite Abschnitt des Fragebogens fokussierte sich auf vorbestehende Kopfschmerzen. Zur diagnostischen Einordnung wurden Schmerzcharakteristika wie -dauer, -lokalisation, -qualität, -stärke sowie Begleitbeschwerden eruiert.

3.5 Kopfschmerz-Phänotypisierung

Die Phänotypisierung von Kopfschmerzen erfolgte anhand der dritten Version der ICHD Klassifikation (IHS III 2018). Es wurden die Kriterien für Kopfschmerzen beim Liquorunterdrucksyndrom, Migräne und Spannungskopfschmerzen berücksichtigt. Bei einem nicht erfüllten Kriterium lag ein wahrscheinlicher oder ähnlicher Kopfschmerz vor, wobei zwischen Spannungs- und wahrscheinlichem Spannungskopfschmerz nicht unterschieden wurde. Der Phänotyp wurde wie folgt analysiert:

3.5.1 Migräne oder wahrscheinliche Migräne

Laut der ICHD III (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2018) kann die Diagnose Migräne gestellt werden, wenn wiederkehrender attackenartiger Kopfschmerz mit einer Dauer von vier bis 72 Stunden auftritt und bei fünf dieser Attacken mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sind:

Tabelle 5: ICHD-III-Kriterien für Migräne (IHS III 2018).

Lokalisation
Einseitig
Qualität
Pulsierend
Intensität
Mittel (NRS 5-7) bis stark (NRS 8-10)
Schmerzzunahme
Körperliche Aktivität
Begleitbeschwerden
Übelkeit oder Erbrechen, Photo- oder Phonophobie

3.5.2 Spannungskopfschmerz oder wahrscheinlicher Spannungskopfschmerz

Laut der ICHD-III-Version (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2013) kann die Diagnose Kopfschmerz vom Spannungstyp gestellt werden, wenn Kopfschmerz mit einer Dauer von 30 Minuten bis sieben Tagen auftritt und während zehn Attacken mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sind:

Tabelle 6: ICHD-III-Kriterien für Spannungskopfschmerzen (IHS III 2018).

Lokalisation
Beidseitig
Qualität
Drückend
Intensität
Leicht (NRS 1-4) bis mittel (NRS 5-7)
Schmerzzunahme
Nicht durch körperliche Aktivität
Begleitbeschwerden
Keine Übelkeit oder Erbrechen, entweder Photo- oder Phonophobie

3.6 Zusatzuntersuchungen

Sofern vorhanden, wurden die Befunde der Zusatzuntersuchungen aus den Krankenhausakten übernommen.

3.6.1 Kraniale Bildgebung

In den radiologischen Befunden wurde nach Zeichen von Liquorunterdruck gesucht. Als solche galten im **CT** und **MRT**:

- ❖ Durale Kontrastmittelaufnahme
- ❖ Absinken des Gehirnes (z. B. Pseudo-Arnol-Chiari-Malformation mit Tonsillentiefstand)
- ❖ Subdurale Flüssigkeitsansammlung (Hygrome und Hämatome)
- ❖ Venenstauungszeichen

3.6.2 Spinale Bildgebung

Im **MRT der Wirbelsäule** wurde nach epiduralen Flüssigkeitsansammlungen im Bereich des spinalen Duralsackes gesucht.

Myelographie: Die dynamische Myelographie wurde immer durch ein dünnsschichtiges Post-Myelo-CT ergänzt.

Cysternographie: Es wurde nach den folgenden Befunden gesucht:

- ❖ Fehlende Radioaktivität über die Konvexität des Großhirns
- ❖ Anreicherung von Radiopharmakon im Bereich der Wirbelsäule
- ❖ Frühe Aktivität in der Harnblase und den Nieren

3.6.3 Liquor

Von den routinemäßig erhobenen Parametern der lumbalen Liquorpunktion wurden folgende übernommen:

- ❖ Eröffnungsdruck (Referenzwerte 60-250 mm H₂O im Sitzen)
- ❖ Zellzahl (Referenzwert ≤ 4)
- ❖ Gesamt-Protein (Referenzwert 120-500 mg/l)

Ein primärer Liquordruck im Liegen unter 60 mm H₂O wurde als Nachweis für ein Unterdrucksyndrom angesehen, normale Druckwerte aber nicht als Ausschluss.

Die Messungen erfolgten immer in Linksseitenlage und es wurde auf eine entspannte Lagerung und gleichmäßige ruhige Atmung geachtet.

3.7 Statistik

Für die grafische Darstellung der Dateien nutzten wir Word 2013 und Paint.

Die deskriptive Statistik wurde mittels Excel 2013 durchgeführt und die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS v24. Für die kategorialen Variablen wurde der exakte Test nach Fischer durchgeführt oder der Chi-Quadrat-Test bei einer Fallzahl < 5 . Die nicht kategorialen Variablen wurden mittels des Mann-Whitney-Tests ausgewertet. Für die statistische Signifikanz wurde ein $p < 0.05$ angenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Studienkollektiv

Es wurden 78 Patienten mit Verdacht auf Liquorunterdrucksyndrom gescreent (**Abbildung 1**). Von 25 Patienten waren die Daten nicht auswertbar, sodass insgesamt 53 Patienten in die Studie eingeschlossen wurden. Bei 38 Patienten lag ein idiopathisches, bei 15 ein postpunktionelles Liquorunterdrucksyndrom vor.

Der Zeitraum der Diagnosestellung erstreckte sich von Januar 2012 bis Februar 2017.

Die Zusammensetzung des Patientenkollektivs kam folgendermaßen zustande:

- ❖ **Retrospektiv** wurden 33 Patienten mit idiopathisch und 15 Patienten mit iatrogen aufgetretenem Liquorunterdrucksyndrom identifiziert.
- ❖ **Prospektiv** wurden fünf Patienten mit idiopathisch aufgetretenem Liquorunterdrucksyndrom identifiziert.

Alle Studienpatienten wurden in der neurologischen Klinik der Universität München (Stationen G8, H8 und I8) behandelt oder in der neurologischen Notaufnahme gesehen.

Das Intervall zwischen der Diagnosestellung und dem Interview betrug zwischen zwei und 1454 Tagen (Median 451 Tage) für die Patienten mit der spontanen intrakraniellen Hypotension und zwischen 92 und 1486 Tagen (Median 512 Tage) für die Patienten mit dem iatrogen entstandenen Syndrom.

Bei drei Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypotension war keine persönliche Kontaktaufnahme möglich. Die restlichen 35 Patienten wurden persönlich interviewt.

Zwei von 15 Patienten mit postpunktionellem Liquorunterdrucksyndrom konnten wir nicht mehr kontaktieren, diese wurden nicht interviewt. Das Interview wurde mit zwölf Patienten selbst durchgeführt. Bei einem Patienten erlaubte der klinische Zustand (der Patient war taubstumm) nur ein Interview im Rahmen eines Angehörigengesprächs.

4.2 Diagnosestellung

4.2.1 Diagnosestellung bei Patienten mit spontaner intrakranieller Hypotension

Nach den ICHD-III-Kriterien (IHS III 2018) konnte bei 37 von 38 Patienten eine spontane intrakranielle Hypotension diagnostiziert werden. Bei 28 Patienten erfolgte die Diagnosestellung anhand der Klinik und der entsprechenden Befunde in der Bildgebung. Alle 28 Patienten erhielten eine cMRT, bei 17 von denen war der Befund des im Vorfeld durchgeführten cCTs nicht aussagekräftig genug. Bei 27 von 28 Patienten wurde zusätzlich ein spMRT durchgeführt, sechs davon erhielten zusätzlich eine CT-Myelographie.

Bei sieben Patienten wurde die Diagnose alleine anhand des Kopfschmerzes gestellt. Zwei Patienten hatten keinen Kopfschmerz, bei denen fanden sich Hinweise auf das Liquorunterdrucksyndrom lediglich bei der cMRT.

Bei einem Patienten war die Diagnose nur wahrscheinlich. Die Kopfschmerzen waren trotz klarer Lageabhängigkeit nicht eindeutig einzuordnen, die initialen Bildgebungsbefunde lagen nicht vor.

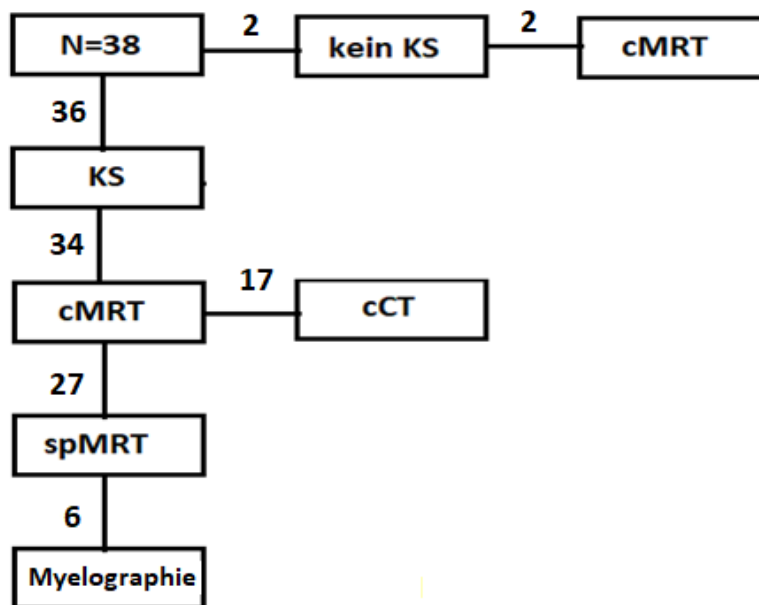


Abbildung 2: Diagnosestellung bei Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypotension. KS = Kopfschmerz.

4.2.2 Diagnosestellung bei Patienten mit postpunktionellem Liquorunterdrucksyndrom

Nach den ICHD-III-Kriterien (IHS III 2018) konnte bei allen 15 Patienten die Diagnose eines iatrogen entstandenen Liquorunterdrucksyndroms gestellt werden. Bei allen Patienten präsentierte sich das Syndrom klinisch.

In 14 Fällen war der Kopfschmerz auf eine lumbale Punktion zurückzuführen, bei neun ist er im Rahmen einer Liquorentnahme und bei fünf im Rahmen einer periduralen Anästhesie entstanden. Bei vier Patienten wurde aufgrund der prolongierten Beschwerdedauer zur Diagnosestellung zusätzlich ein cCT angefertigt, zwei davon sowie acht andere Patienten erhielten noch eine cMRT.

Bei einem Patienten trat der orthostatische Kopfschmerz nach einer operativen Dekompression einer lumbalen Spinalkanalstenose auf. Bei der Lecksuche wurde ein spMRT angefertigt.

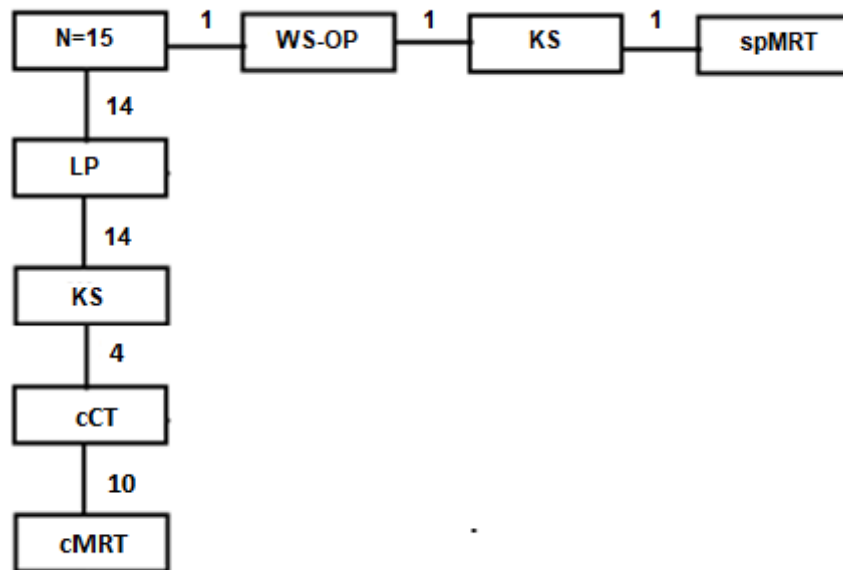


Abbildung 3: Diagnosestellung bei Patienten mit iatrogenem Liquorunterdrucksyndrom. KS = Kopfschmerz, LP = Lumbalpunktion, WS-OP = Wirbelsäuleoperation.

4.3 Demografie

24 (63.2 %) Patienten mit spontaner intrakranieller Hypotension waren Frauen. Der jüngste Patient war 28, der älteste 70 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 47,9 +/- 12,5 Jahre. Die durchschnittliche Beschwerdedauer lag bei 172,4 Tagen.

Unter den Patienten mit postpunktionellem Liquorunterdrucksyndrom waren 13 (86.7 %) Frauen. Das Alter des jüngsten Patienten in dieser Gruppe war 21, der älteste war 79 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 40,1 +/- 15,1 Jahre. Die durchschnittliche Beschwerdedauer war mit 43 Tagen signifikant kürzer im Vergleich zu der anderen Gruppe ($p = 0.00$).

Tabelle 7: Vergleich von Geschichtsverteilung, Durchschnittsalter sowie Beschwerdedauer zwischen den beiden Gruppen; spontane intrakranielle Hypotension = SIH.

Liquorunterdruck				
SIH (n = 38)		Postpunktionelles Liquorunterdrucksyndrom (n = 15)		Univar.
	%		%	P
Geschlecht weiblich				
24	63.2	13	86.7	0.11
Durchschnittliches Alter (bei Beschwerdebeginn)				
47,9 Jahre		40,1 Jahre		0.07
Durchschnittliche Beschwerdedauer				
172,4 Tage		43 Tage		0.00*

4.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Noxen

Zu den kardiovaskulären Risikofaktoren zählen arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie sowie Nikotinabusus. Zu den Noxen gehören (Ex-)Nikotinabusus und Alkoholkonsum. Unter den 38 Patienten mit idiopathischem Liquorunterdrucksyndrom litten sechs an arterieller Hypertonie, sieben waren Raucher, fünf hatten in der Vergangenheit geraucht, 19 konsumierten regelmäßig Alkohol. Von drei Patienten lagen keine Daten vor.

Bei drei von 15 Patienten mit iatrogen verursachtem Liquorunterdruck war ein arterieller Hypertonus vorbekannt. Zwei waren Raucher und einer Ex-Raucher, acht konsumierten regelmäßig Alkohol. Von einem Patienten fehlten die Informationen.

Tabelle 8: Vergleich der Noxen und der kardiovaskulären Risikofaktoren in beiden Gruppen; spontane intrakranielle Hypotension = SIH.

Noxen und kardiovaskuläre Risikofaktoren		
SIH (n = 38)	Postpunktionelles Liquorunterdrucksyndrom (n = 15)	Univar. P
Arterielle Hypertonie		
6	3	1.00
Nikotinabusus		
7	2	1.00
Ex-Nikotinabusus		
5	1	0.66
Alkoholkonsum		
19	8	0.85

4.5 Schmerzmittelgebrauch

Elf von 38 Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypotensionen therapierten sich initial selbst mit Schmerzmitteln.

Vier Patienten mit postpunktionellem Liquorunterdrucksyndrom nahmen Tabletten zur Schmerzlinderung vor dem ersten Arztbesuch ein.

Tabelle 9: Schmerzmittelgebrauch; spontane intrakranielle Hypotension = SIH.

Schmerzmittelgebrauch		
SIH (n = 38)	Postpunktionelles Liquorunterdrucksyndrom (n = 15)	Univar. P
11	4	0.81

4.6 Komorbiditäten

In beiden Patientengruppen waren neurologische und somatische Krankheiten vorbekannt (**Tabelle 10**). Am häufigsten waren die Kopfschmerzerkrankungen. Elf (28.6 %) der Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypotension litten an Migräne, in zwei Fällen ließ sich der Kopfschmerz nicht genau einordnen. Am zweithäufigsten traten Schwindelerkrankungen auf (Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel (BPPV) und M. Menière bei jeweils zwei Patienten oder 5.2 %, Vestibulopathie bei einem Patienten oder 2.6 %). Zwei Patienten (5.2 %) hatten neurologische Tumorerkrankungen (einer Meningeom und einer Akustikusneuronom) in der Vorgeschichte. Muskuloskelettale Beschwerden kamen ebenso vor: zwei Patienten (5.2 %) hatten Nacken- und ein Patient Rückenschmerzen.

Drei (20.1 %) der Patienten mit iatrogen verursachtem Liquorunterdrucksyndrom litten an Migräne. Bei einem Patienten (6.7%) resultierten der Liquorunterdruck und der Kopfschmerz aus einer initialen idiopathischen intrakraniellen Hypertension, in zwei Fällen (13.4%) ließ sich der Kopfschmerz nicht klassifizieren. Am zweithäufigsten auch in dieser Gruppe waren die Erkrankungen des Bewegungsapparates.

In einem Fall (6.7 %) war ein Astrozytom vorbestehend. Bei einem Patienten (6.7 %) waren Nackenschmerzen vorbestehend, ein Patient klagte über Rückenschmerzen und einer hatte einen Bandscheibenvorfall erlitten.

Tabelle 10: Vergleich der Häufigkeit somatischer und neurologischer Krankheiten in beiden Gruppen; spontane intrakranielle Hypotension = SIH. Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel = BPPV.

Komorbiditäten				
	SIH (n = 38)	Postpunktionelles Liquorunterdrucksyndrom (n = 15)		Univar. P
	%		%	
Nervensystem				
Kopfschmerzsyndrome				
Primäre Kopfschmerzsyndrome				
Migräne				
11	28.6	3	20.1	0.51
Spannungskopfschmerz				
0	0	0	0	0
Sekundäre Kopfschmerzsyndrome				
Pseudotumor cerebri				
0	0	1	6.7	0.29
Nicht klassifizierbarer Kopfschmerz				
2	5.2	2	13.4	0.57
Schwindelerkrankungen				
BPPV				
2	5.2	0	0	0.58
M. Menière				
2	5.2	0	0	0.58
Vestibulopathie				
1	2.6	0	0	1.00
Onkologische Erkrankungen des Nervensystem				
2	5.2	1	6.7	1.00

Muskel-Skelett-System				
Nackenschmerzen				
1	2.6	1	6.7	1.00
Rückenschmerzen				
2	5.2	2	13.4	0.57
Bandscheibenvorfall lumbal				
0	0	1	6.7	0.29

4.7 Kopfschmerz beim Liquorunterdrucksyndrom

4.7.1 Kopfschmerzbeginn

25 (65.8 %) Patienten mit idiopathischem Liquorunterdrucksyndrom berichteten über ein Ereignis vor dem Symptomenbeginn. Bei vier Patienten (10.4 %) galt als Auslöser ein Verhebetrauma, bei zehn Patienten (26 %) war es ein banales Trauma, bei elf Patienten (28.6 %) ein anderes Ereignis ursächlich.

Im Gegensatz dazu war in der anderen Gruppe der Liquorunterdruck auf die Lumbalpunktion zurückzuführen und auf keinen weiteren Auslöser. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0.002$). Bei einem von diesen 15 Patienten manifestierte sich der Liquorunterdruck nach einer Wirbelsäulenoperation, neun wurden im Rahmen einer Liquorentnahme punktiert und fünf im Rahmen einer periduralen Anästhesie.

Tabelle 11: Auslöser für das Liquorunterdrucksyndrom; spontane intrakranielle Hypotension = SIH.

Auslöser Liquorunterdruck				
SIH (n = 38)		Postpunktionelles Liquorunterdrucksyndrom (n = 15)		Univar. P
	%		%	
Vorhanden				
25	65.8	0	0	0.002*
Verhebetrauma				
4	10.4	0	0	
Banales Trauma				
10	26	0	0	
Anderes				
11	28.6	15	0	

4.7.2 Zeitspanne bis zum Auftreten der Symptome

Acht von 38 Patienten mit spontaner intrakranieller Hypotension berichteten über einen akuten Beschwerdebeginn (< 1 Tag nach dem Ereignis). Bei 29 traten die Symptome subakut (nach mehr als zwei Tagen) auf. Ein Patient gab keine Auskunft.

Bei sieben von 15 Patienten in der anderen Gruppe entwickelten sich die Kopfschmerzen innerhalb eines Tages nach der Liquorpunktion. Bei sieben Patienten vergingen zwei oder mehr Tage und bei einem Patienten war das Zeitintervall unbekannt.

Tabelle 12: Zeitspanne bis Auftreten der Symptome; spontane intrakranielle Hypotension = SIH.

Zeitspanne bis Auftreten der Symptome		
SIH (n = 38)	Postpunktionelles Liquorunterdrucksyndrom (n = 15)	Univar. P
Akut (< 1 Tag nach dem Ereignis)		
8	7	0.85
Subakut (inn. ≥ 2 Tagen)		
29	7	0.85

4.7.3 Schmerzfreies Intervall bei Lageänderung

Bei den Patienten mit idiopathischem Liquorunterdrucksyndrom war ein schmerzfreies Intervall bei Lageänderung aus der Horizontalen in die Vertikale zu beobachten. Dieses betrug zwei Minuten bei zwei Patienten (5.2 %), fünf Minuten bei einem Patienten (2.6 %), 15 Minuten bei zwei Patienten, 20 Minuten bei einem Patienten, 30 Minuten bei zwei Patienten und eine Stunde bei zwei anderen Patienten. Bei 28 Patienten war dieses Intervall nicht errinerbar.

Die Patienten mit iatrogen entstandenem Liquorunterdrucksyndrom spürten sofort nach dem Lagewechsel Schmerzen. Sie berichteten über kein schmerzfreies Intervall.

Tabelle 13: Schmerzfreies Intervall bei Lageänderung. spontane intrakranielle Hypotension = SIH.

Schmerzfreies Intervall bei Lageänderung			
SIH (n = 38)		Postpunktionelles Liquorunterdrucksyndrom (n = 15)	
	%		%
2 Minuten			
2	5.2	0	0
5 Minuten			
1	2.6	0	0
15 Minuten			
2	5.2	0	0
20 Minuten			
1	2.6	0	0
30 Minuten			
2	5.2	0	0
60 Minuten			
2	5.2	0	0

4.7.4 Klinische Charakteristika



In beiden Gruppen war der Kopfschmerz dauernd (31/36 und 13/15), vor allem beidseitig lokalisiert (31/36 und 13/15).

Die meisten Patienten mit spontaner intrakranieller Hypotension berichteten über frontal lokalisierte Kopfschmerzen (10/31).

Die häufigste Lokalisation bei den Patienten mit iatrogen verursachtem Unterdrucksyndrom waren hingegen occipital (5/13), ($p = 0.026$).

Tabelle 14: Klinische Charakteristika; zwei Patienten mit spontan entstandenem Liquorunterdrucksyndrom waren kopfschmerzfrei, spontane intrakranielle Hypotension = SIH.s

Klinische Charakteristika		
SIH (n = 36)	Postpunktionelles Liquorunterdrucksyndrom (n = 15)	Univar. P
Schmerzdauer		
Episodischer Kopfschmerz		
5	2	1.00
Dauernder Kopfschmerz		
31	13	1.00
Schmerzlokalisierung		
Einseitig		
5	2	1.00
Beidseitig		
31	13	1.00
Beidseitig, am häufigsten frontal		
10	1	0.30
Beidseitig, am häufigsten occipital		
8	5	0.026*

-  spontane intrakranielle Hypotension
-  postpunktionelles Liquorunterdrucksyndrom

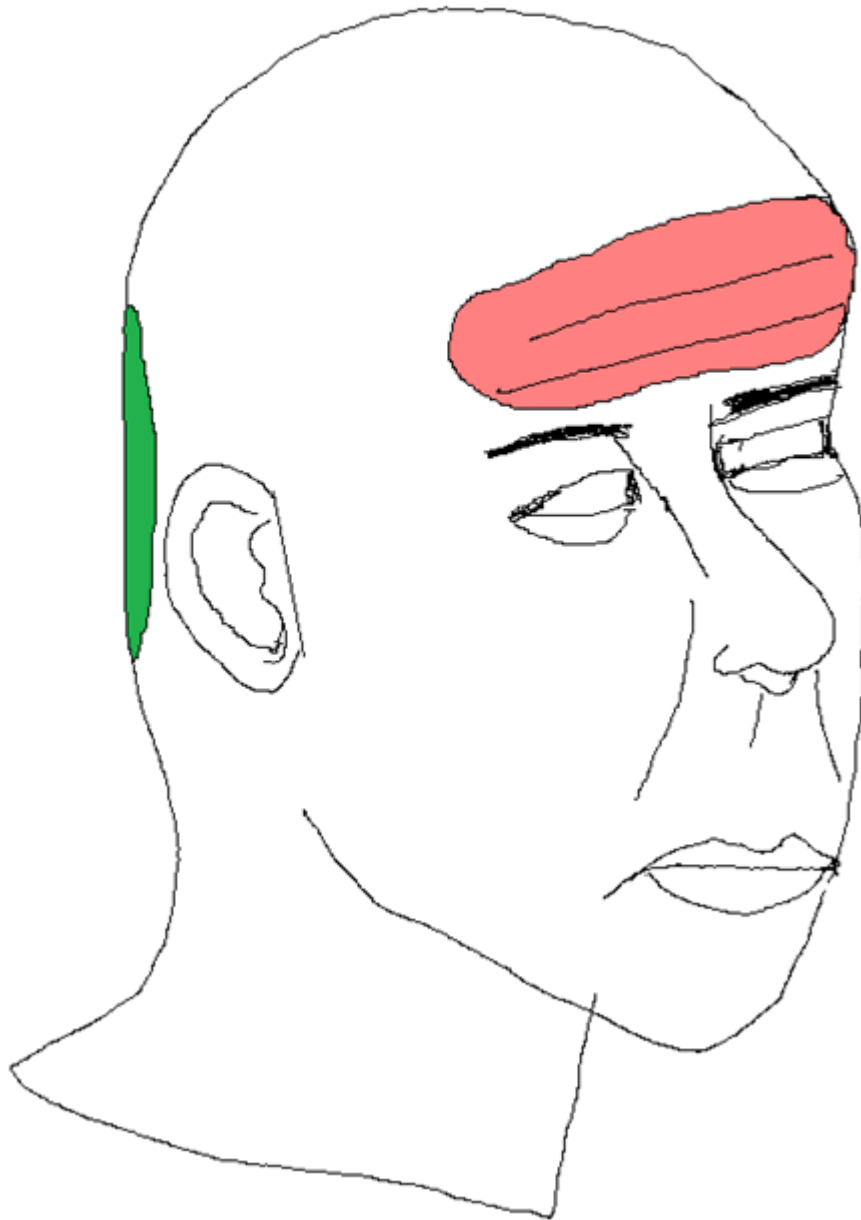


Abbildung 4: Kopfschmerzlokalisation: die meisten Patienten mit spontaner intrakranieller Hypotension (10/31) hatten frontale Kopfschmerzen, während die Schmerzen bei den Patienten mit dem postpunktionellen Liquorunterdruck occipital (5/13) waren.

4.7.5 Klinische Charakteristika

Die meisten Patienten mit idiopathisch entstandenem Liquorunterdrucksyndrom berichteten über einen drückenden (18 Patienten oder 46.8 %) oder stechenden (15 Patienten oder 39 %) Kopfschmerz von starker Intensität (NRS 8-10 bei 24 Patienten oder 62.4 %).

Bei den Patienten mit iatrogen verursachtem Liquorunterdrucksyndrom war der Schmerz pulsierend (sechs Patienten oder 40.2 %) oder drückend (fünf Patienten oder 33.5 %) und ebenso stark (NRS 8-10 bei elf Patienten oder 73.7 %).

Tabelle 15: Klinische Charakteristika der Kopfschmerzen; zwei Patienten mit spontan entstandenem Liquorunterdrucksyndrom waren kopfschmerzfrei; manche Patienten gaben mehrere Schmerzqualitäten an, dementsprechend addieren sich die Werte auf >100 %. Spontane intrakranielle Hypotension = SIH.

Klinische Charakteristika					
SIH (n = 38)			Postpunktionelles Liquorunterdrucksyndrom (n = 15)		Univar. P
Schmerzqualität					
Pulsierend					
11	28.6	6	40.2	1.00	
Stechend					
15	39	3	20.1	0.32	
Drückend					
18	46.8	5	33.5	0.76	
Brennend					
0	0	1	6.7	0.26	
Schmerzintensität (NRS 1-10)					
Leicht (1-4)					
1	2.6	1	6.7	1.00	
Mittel (5-7)					
10	26	2	13.4	0.76	
Stark (8-10)					
24	62.4	11	73.7	0.78	

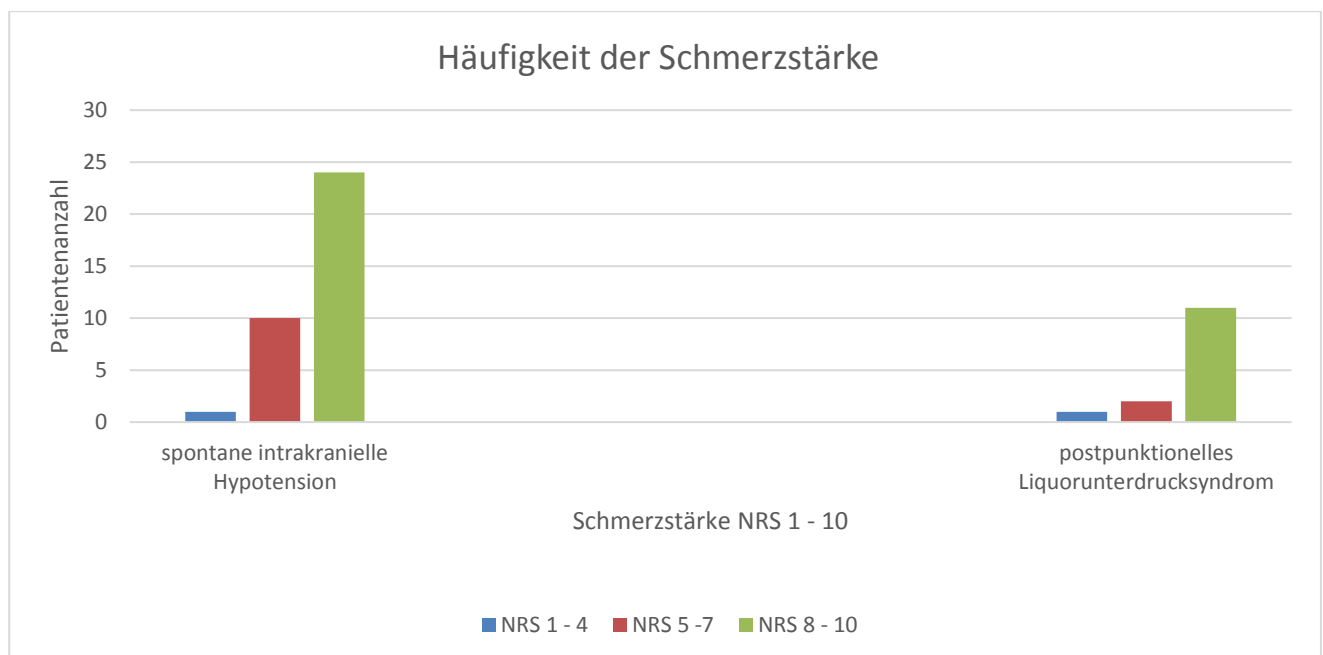


Abbildung 5: Vergleich der Häufigkeit der Schmerzstärke in beiden Patientengruppen. Auf der Vertikalen ist die Häufigkeit bzw. die Patientenanzahl dargestellt, auf der Horizontalen ist die Schmerzstärke laut der Numerischen Rating-Skala (NRS) zu sehen. Unter den Patienten mit spontaner intrakranieller Hypotension (SIH) betrug die mittlere Schmerzstärke 7.9 +/- 2,4, bei der iatrogenen Syndromform war es 8,3 +/- 2,2.

4.7.6 Klinische Symptomatik

4.7.7 Aggravierende Faktoren

Bei 35 von 38 Patienten mit spontaner intrakranieller Hypotension führte ein Lagewechsel zur Schmerzverstärkung. Bei 13 nahm der Kopfschmerz im Laufe des Tages zu.

Zwölf von 15 Patienten mit postpunktionellem Kopfschmerz berichteten über Schmerzzunahme bei Lageänderung. Bei sieben Patienten kam es zur Schmerzzunahme im Tagesverlauf.

Tabelle 16: Zunahme der Kopfschmerzen bei Änderung der Körperposition und im Tagesverlauf. Spontane intrakranielle Hypotension = SIH.

Aggravierende Faktoren		
SIH (n = 38)	Postpunktionelles Liquorunterdrucksyndrom (n = 15)	Univar. P
Lageabhängigkeit		
35	12	0.13
Schmerzverstärkung im Tagesverlauf		
13	7	0.74

4.7.8 Begleitsymptome zum Zeitpunkt der Untersuchung

Die häufigste Begleitbeschwerde bei idiopathischem Liquorunterdrucksyndrom war Lärmempfindlichkeit (19/38), gefolgt von Übelkeit (14/38), Erbrechen (13/38) und Hörminderung (13/38).

Neben den Kopfschmerzen beklagten die meisten Patienten mit iatrogen entstandenem Liquorunterdrucksyndrom Lärmempfindlichkeit (8/15) und Rückenschmerzen (6/15). Eine andere häufige Nebenbeschwerde war Nackensteifigkeit (5/15). Dieses Ergebnis war von statistischer Signifikanz ($p = 0.008$).

Tabelle 17: Darstellung der Begleitsymptome beim Liquorunterdrucksyndrom. Spontane intrakranielle Hypotension = SIH. * Von 38 Patienten mit spontaner intrakranieller Hypotension hatten zwei keinen Kopfschmerzen, wobei der eine Begleitbeschwerden hatte. Von den anderen 36 Patienten hatten zwei keine Begleitbeschwerden.

Begleitsymptome		
SIH (n = 38)	Postpunktionelles Liquorunterdrucksyndrom (n = 15)	Univar. P
Zentrale Symptome		
Lichtempfindlichkeit		
8	3	1.00
Verschwommensehen		
3	0	0.56
Flimmersehen		
1	0	1.00
Oszillopsien		
1	0	1.00
Doppelbilder		
6	2	1.00
Okulomotorikstörung		
1	0	1.00
Abducensparese		
5	0	0.31
Lärmempfindlichkeit		
19	8	0.27
Tinnitus		
10	5	0.48
Hörminderung		
13	2	0.47
Schwindel		
6	1	0.66
Fazialisparese		
1	0	1.00
Vegetative Symptome		
Übelkeit		
14	4	0.75
Erbrechen		
13	3	0.73
Muskelbeschwerden		
Nackensteife		
2	5	0.008*
Nackenschmerzen		
11	5	0.73
Rückenschmerzen		
7	6	0.05

4.8 Phänotyp der Kopfschmerzen beim Liquorunterdrucksyndrom

4.8.1 Phänotyp der Kopfschmerzen bei spontaner intrakranieller Hypotension

Der typische Kopfschmerz bei idiopathisch entstandenem Liquorunterdrucksyndrom wies den folgenden Phänotyp auf:

beidseitige Lokalisation (31/38), drückende Qualität (18/38), starke Intensität (NRS 8-10).

Die üblichen Begleitbeschwerden waren Lärmempfindlichkeit (19/38), Übelkeit (14/38), Erbrechen (13/38), Hörminderung (13/38).

Zu Schmerzexazerbation dieses Dauerkopfschmerzes (31/38) führte eine Lageänderung (35/38).

Tabelle 18: Phänotyp der Kopfschmerzen bei spontaner intrakranieller Hypotension.

Lokalisation
Beidseitig
Qualität
Drückend
Intensität
Stark (NRS 8-10)
Schmerzzunahme
Lageänderung
Begleitbeschwerden
Lärmempfindlichkeit, Übelkeit, Erbrechen, Hörminderung

Bei elf von 38 Patienten (N6, N13, N14, N15, N26, N30, N33, N50, N51, N62, N76) war eine Migräne vorbestehend, bei denen war der Liquorunterdruckkopfschmerz tatsächlich migräneartig. Bei zwei anderen Patienten (N58, N75) ohne Migräne in der Vorgeschichte ließ sich der Kopfschmerz bei Liquorunterdruck als migräneartig (IHS III 2018) einordnen.

Bei acht Patienten (N17, N18, N19, N22, N32, N55, N56, N60) entsprach der Phänotyp einem Spannungskopfschmerz.

Insgesamt 15 Patienten hatten weder Migräne noch Spannungskopfschmerzen.

Die ICHD-III-Kriterien (IHS III 2018) für Migräne wurden bei vier Patienten nicht erfüllt:

- ❖ Patient 23: keine Übelkeit, kein Erbrechen, keine Licht- oder Lärmempfindlichkeit.
- ❖ Patient 25 und 34: fehlende Angaben über Schmerzqualität und Lokalisation.
- ❖ Patient 74: keine beidseitige Lokalisation, keine Übelkeit, kein Erbrechen, keine Licht- oder Lärmempfindlichkeit.

für Spannungskopfschmerzen bei drei Patienten nicht erfüllt:

- ❖ Patient 10: Licht- und Lärmempfindlichkeit als Begleitbeschwerden.
- ❖ Patient 21: Verstärkung des Kopfschmerzes durch körperliche Aktivität.
- ❖ Patient 52: Übelkeit als Begleitbeschwerde.

Bei acht Patienten war keine Zuordnung weder zu Migräne noch zu Spannungskopfschmerzen möglich:

- ❖ Patient 8, 27, 59, 61, 64, 77, 78: es lagen Merkmale sowohl für Migräne als auch für Spannungskopfschmerzen vor, allerdings für keine Kopfschmerzart in ausreichender Form.
- ❖ Patient 31: fehlende Angaben zu Lokalisation, Qualität und Intensität.

Zwei Patienten (N53, N54) hatten keine Kopfschmerzen.

4.8.2 Phänotyp der Kopfschmerzen bei postpunktionellem Liquorunterdrucksyndrom

Der typische Phänotyp des Kopfschmerzes bei iatrogen verursachtem Liquorunterdrucksyndrom hatte die folgenden Charakteristika: beidseitige Lokalisation (13/15), pulsierende Qualität (6/15), starke Intensität (NRS 8-10).

Am häufigsten trat als Begleitbeschwerde Lärmempfindlichkeit auf (8/15).

Es handelte sich um einen Dauerkopfschmerz (13/15), welcher bei Lageänderung exazerbierte (12/15).

Tabelle 19: Phänotyp der Kopfschmerzen bei postpunktionellem Liquorunterdrucksyndrom.

Lokalisation
Beidseitig
Qualität
Pulsierend
Intensität
Stark (NRS 8-10)
Schmerzzunahme
Lageänderung
Begleitbeschwerden
Lärmempfindlichkeit

Bei drei (N9, N38, N43) von 15 Patienten war eine Migräne vorbestehend. Bei einem von diesen Patienten (N43) war der Kopfschmerz migräneähnlich, bei den anderen zwei (N9, N38) war ein Kopfschmerz vom Spannungstyp wahrscheinlich.

Bei einem anderen Patienten (N73) ohne Migräne in der Vorgeschichte waren die Schmerzen laut den ICHD-III-Kriterien (IHS III 2018) migräneartig. Bei vier Patienten (N37, N39, N69, N71) entsprach der Phänotyp einem Spannungskopfschmerz.

Bei insgesamt sieben Patienten lag weder Migräne noch Spannungskopfschmerz vor.

Die ICHD-III-Kriterien (IHS III 2018) wurden für Migräne bei zwei Patienten nicht erfüllt:

- ❖ Patient 44: keine Übelkeit, kein Erbrechen, keine Licht- oder Lärmempfindlichkeit.
- ❖ Patient 68: keine Verstärkung des Kopfschmerzes durch körperliche Aktivität.

für Spannungskopfschmerzen bei zwei Patienten nicht erfüllt:

- ❖ Patient 5 und 7: Verstärkung des Kopfschmerzes durch körperliche Aktivität.

Bei drei Patienten war eine Zuordnung weder zu Migräne noch zu Spannungskopfschmerzen möglich:

- ❖ Patient 40 und 72: es lagen Merkmale sowohl für Migräne als auch für Spannungskopfschmerzen vor, allerdings konnten für keine Kopfschmerzart die ICDH-III-Kriterien (IHS III 2018) erfüllt werden.
- ❖ Patient 65: fehlende Angaben über Qualität, Intensität und Begleitbeschwerden.

4.8.3 Phänotyp der Kopfschmerzen bei vorbestehendem primärem Kopfschmerzsyndrom

Bei 13 von 36 Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypotension entsprach der Phänotyp einer Migräne, elf davon hatten eine Migränegeschichte. Bei zwei Patienten mit iatrogen verursachtem Liquorunterdruck waren die Kopfschmerzen migräneartig, der eine hatte eine bekannte Migräne.

Tabelle 20: Migräneartige Kopfschmerzen und Liquorunterdrucksyndrom. Spontane intrakranielle Hypotension = SIH.

Migräneähnliche Kopfschmerzen	
SIH (n = 36)	Postpunktiolles Liquorunterdrucksyndrom (n = 15)
13	2
Vorbestehende Migräne	
11	1

4.8.4 Häufigkeit von Migräne und Spannungskopfschmerzen beim Liquorunterdrucksyndrom

Von den 38 Patienten mit spontaner intrakranieller Hypotension hatten 13 Patienten migräneähnliche Schmerzen (IHS III 2018). Bei acht waren die Schmerzen spannungskopfschmerzartig.

Bei zwei von 15 Patienten mit postpunktionellem Liquorunterdrucksyndrom präsentierten sich die Kopfschmerzen migräneähnlich, bei sechs entsprach der Phänotyp einem Spannungskopfschmerz.

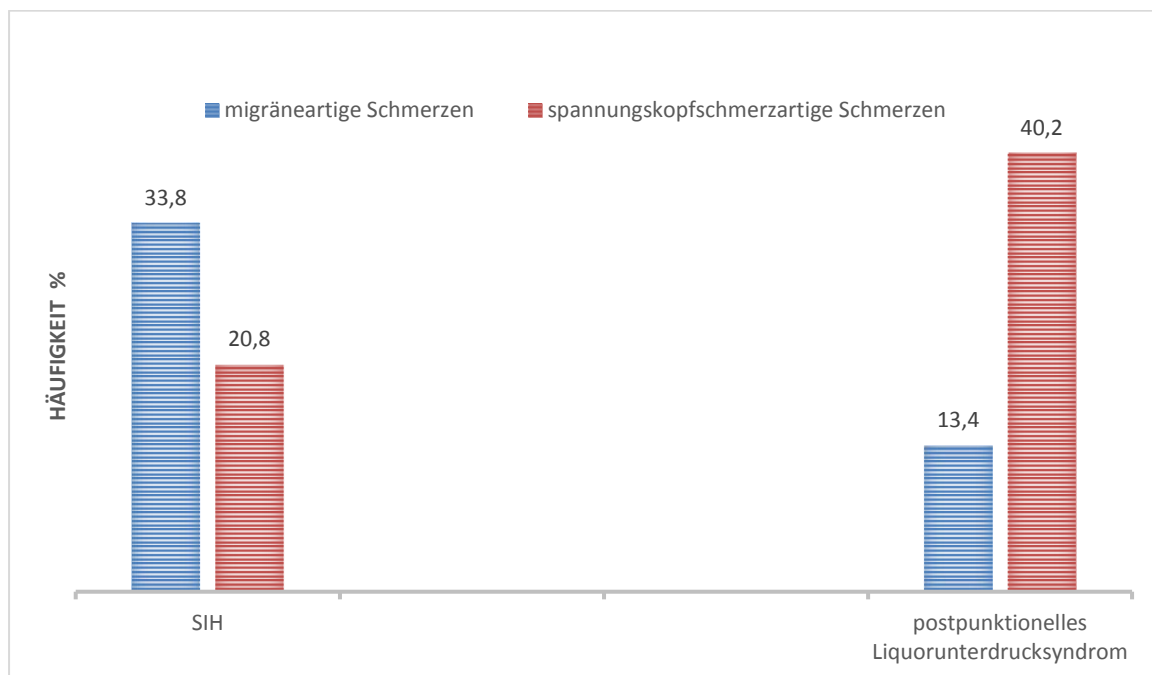


Abbildung 6: Häufigkeit von migräne-/spannungskopfschmerzartigen Schmerzen in beiden Patientengruppen. Spontane intrakranielle Hypotension = SIH. 36 von 38 Patienten mit der idiopathischen Syndromform hatten Kopfschmerzen.

4.9 Diagnostik beim Liquorunterdrucksyndrom

Die Patienten in beiden Gruppen erhielten Magnetresonanztomographie (kraniell und spinal). Die CT diente zur Akutdiagnostik (cCT) oder zur Steuerung der Myelographie (CT-Myelographie). Zisternographisch wurden nur die Patienten mit idiopathisch aufgetretenem Liquorunterdrucksyndrom untersucht.

Die bildgebenden Verfahren dienten zur:

- ❖ Diagnosestellung (Kapitel 4.3)
- ❖ Lecksuche bei therapierefraktären Verläufen

In diesem Kapitel wird die initiale Bildgebung von allen Patienten betrachtet.

4.9.1 Neurologische Bildgebung bei spontaner intrakranieller Hypotension

Von 38 Patienten erhielten nur zwei ein cCT, was allerdings einen unauffälligen Befund erbrachte. Zehn Patienten erhielten nur eine kraniale Magnetresonanztomographie, bei 23 anderen erfolgte die Bildgebungsdiagnostik der spinalen Achse. Der häufigste pathologische Befund der cMRT war die verstärkte meningeale KM-Aufnahme (8/10 und 18/23), gefolgt von Subduralhygromen (1/10 und 8/23), am dritthäufigsten waren die Zeichen des Absinkens des Gehirnes (Tiefstand der Kleinhirntonsillen bei drei von 23 Patienten sowie verengte Liquorräume bei zwei von 23). Bei einem Patienten zeigte sich ein Leck (1/10).

Hauptbefund in der spinalen Magnetresonanztomographie dagegen waren die epiduralen Flüssigkeitsansammlungen (6/15). Bei drei Patienten zeigten sich Lecks –im HWS-Bereich in einem Fall, am cervico-thorakalen Übergang und im BWS-Bereich (**Bild E**), am Übergang zwischen BWS und LWS bei einem anderen Patienten.

Vier Patienten erhielten Myelographie, eine Lecklokalisierung erfolgte nur bei zwei von denen (BWS-Bereich). Durch Myelographie erfolgte der Nachweis eines HWS-Lecks bei einer Patientin, die im Vorfeld ein cCT bekommen hatte (**Bild H und I**). Zwei Patienten erhielten eine zisternographische Untersuchung, die keine Auffälligkeiten zeigte. Kurioserweise ließ sich durch die Zisternographie ein Leck auf BWS-Höhe bei einem anderen Patient nachweisen, bei dem sowohl eine cCT als auch eine cMRT angefertigt wurde (**Bild J und K**).

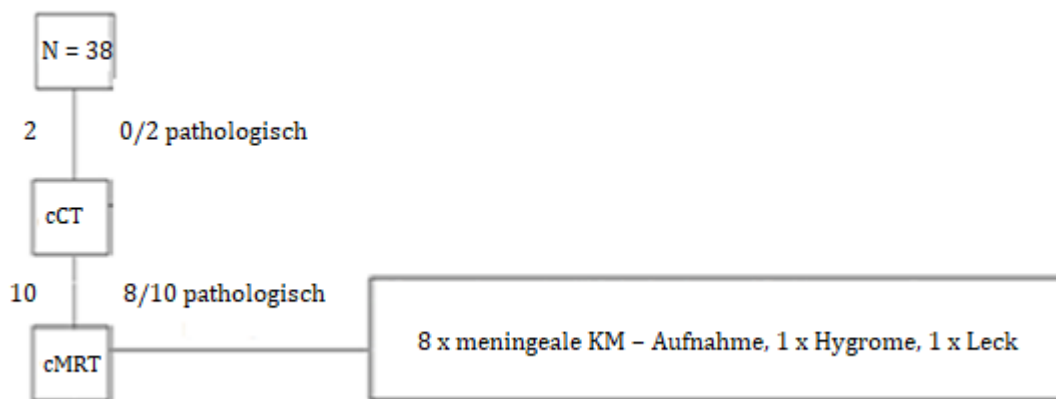


Abbildung 7: Nur kraniale Bildgebung zur Diagnosestellung sowie Therapiekontrolle bei Patienten mit spontaner intrakranieller Hypotension.

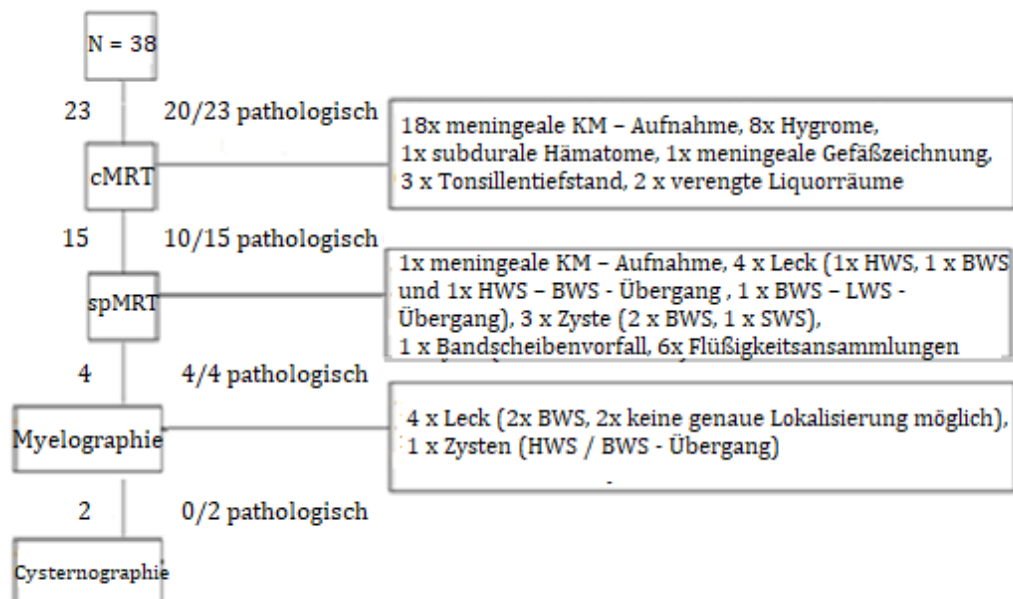


Abbildung 8: Spinale Bildgebung in Kombination mit cMRT zur Diagnosestellung sowie Therapiekontrolle bei Patienten mit spontaner intrakranieller Hypotension.



Bild A (cMRT in der sagittalen Ebene, T2-FLAIR): Tiefstand des Diencephalons sowie der Kleinhirntonsillien (weiße Pfeile, die weiße Linie markiert die Höhe vom Foramen magnum) im Sinne einer Arnold-Chiari-Malformation. Die Befunde stammen von einem 36-jährigen Patienten mit idiopatisch aufgetretenem Liquorunterdrucksyndrom nach Verhebetauma.

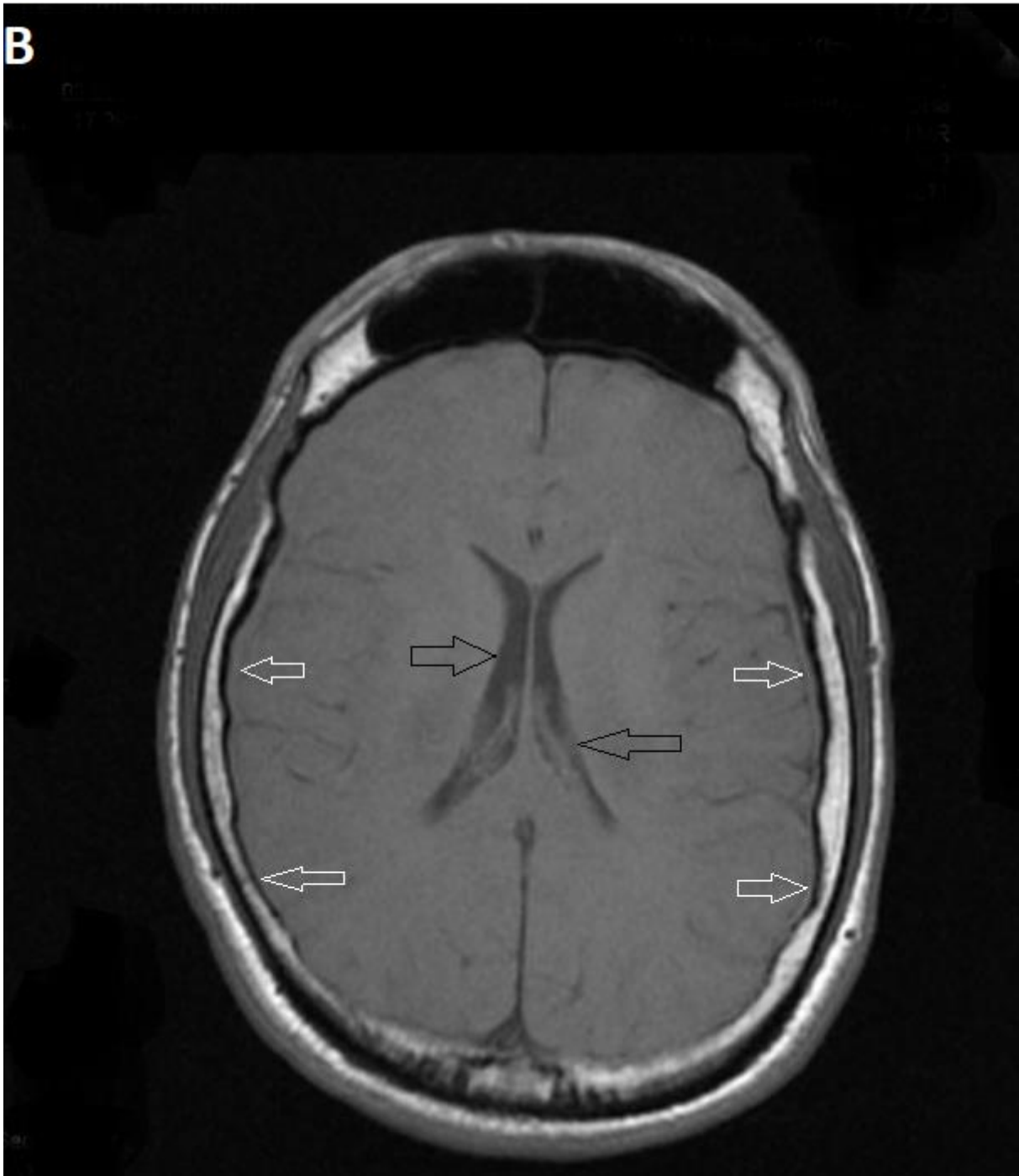


Bild B (cMRT in der axialen Ebene, FLAIR-Sequenz): Meningeale Verdickung (weiße Pfeile) und kleine Seitenventrikel (schwarze Pfeile). Die Befunde stammen von einem 36-jährigen Patienten mit idiopathisch aufgetretenem Liquorunterdrucksyndrom nach Verhebetrauma.

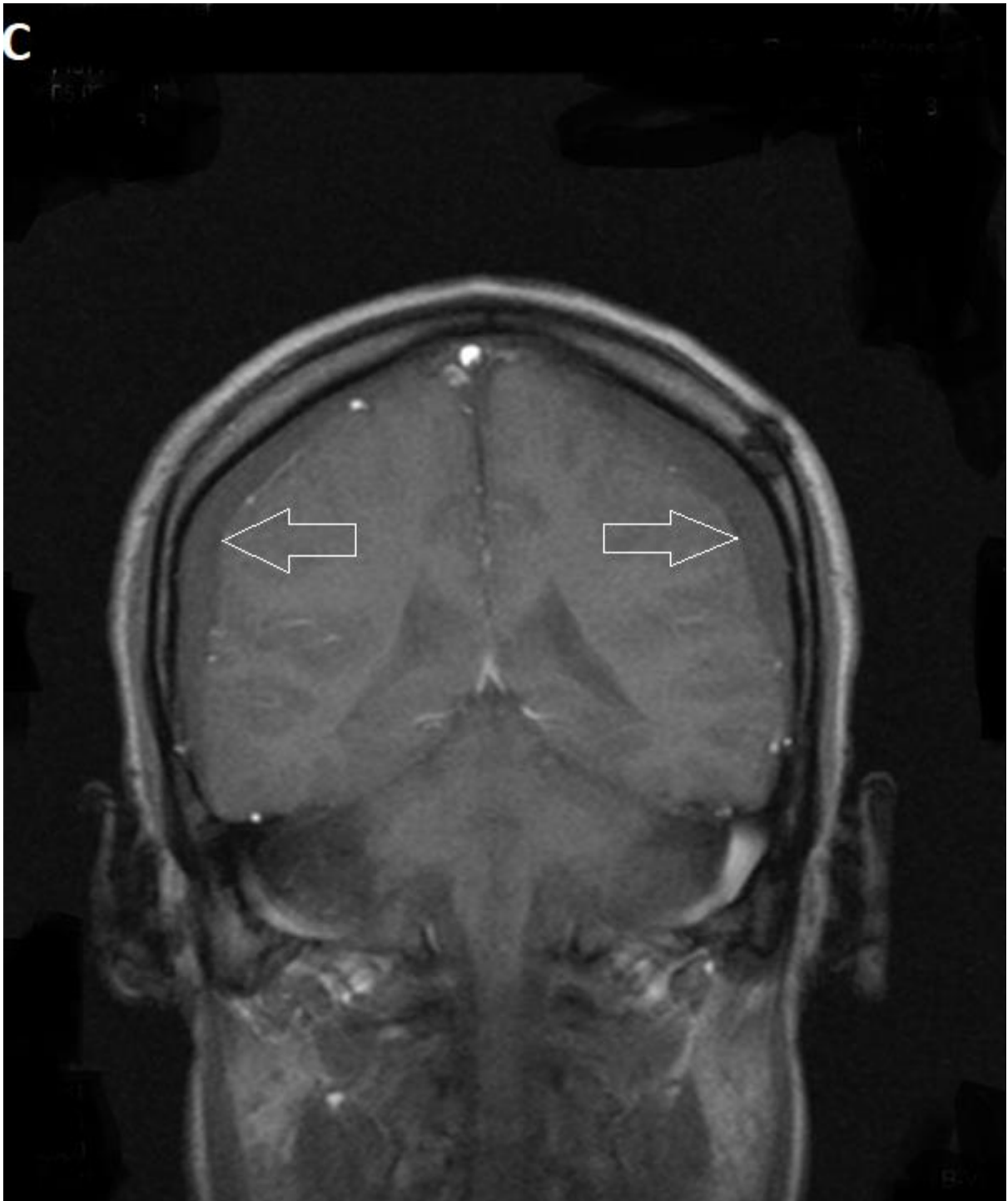


Bild C (cMRT coronare Schichtführung, FLAIR-Sequenz): Subdurale Hygrome (weiße Pfeile) bei einem 45-jährigen Patienten mit vorbekanntem BWS-Bandscheibenprolaps und traumatisch verursachtem Liquorunterdruck.

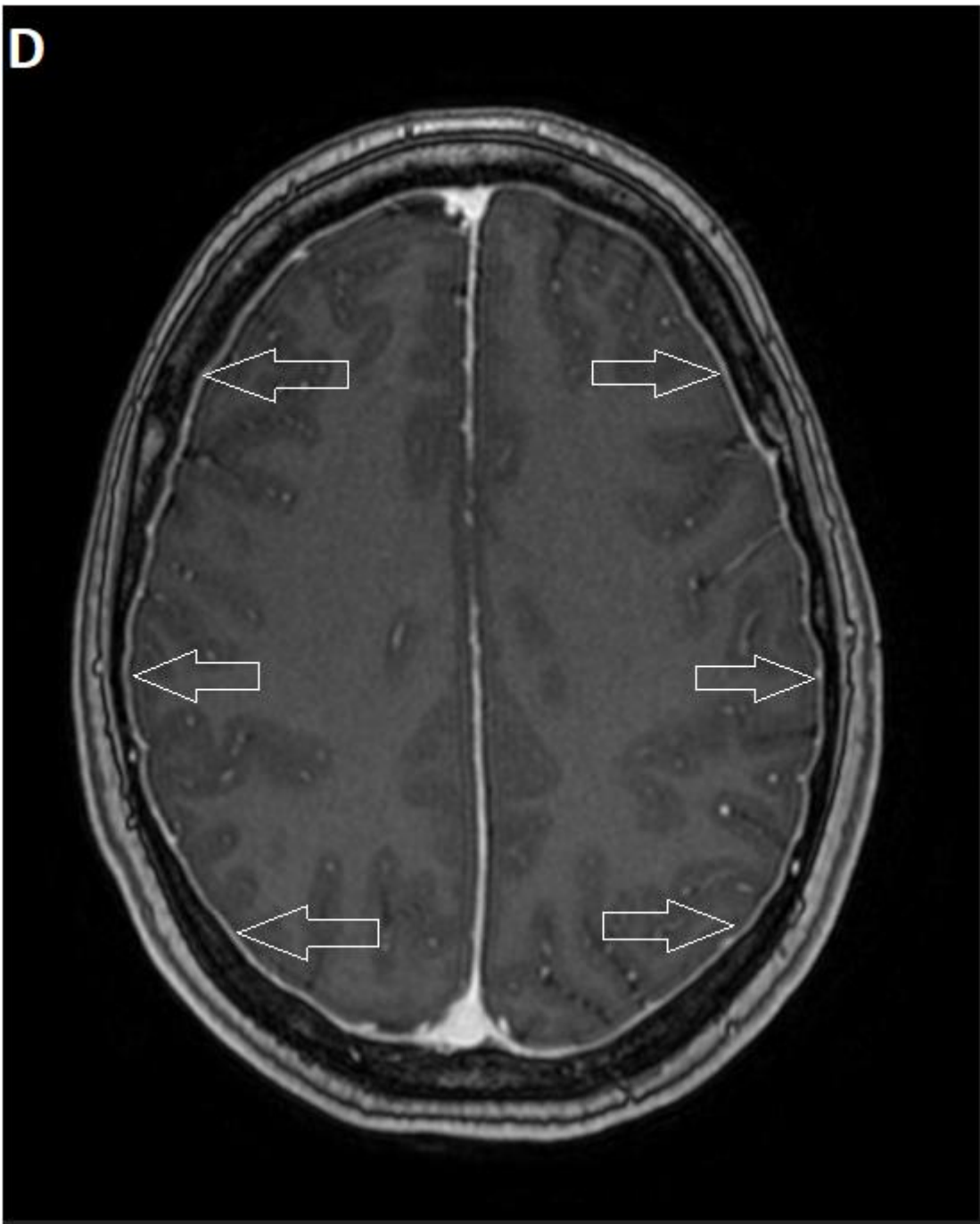
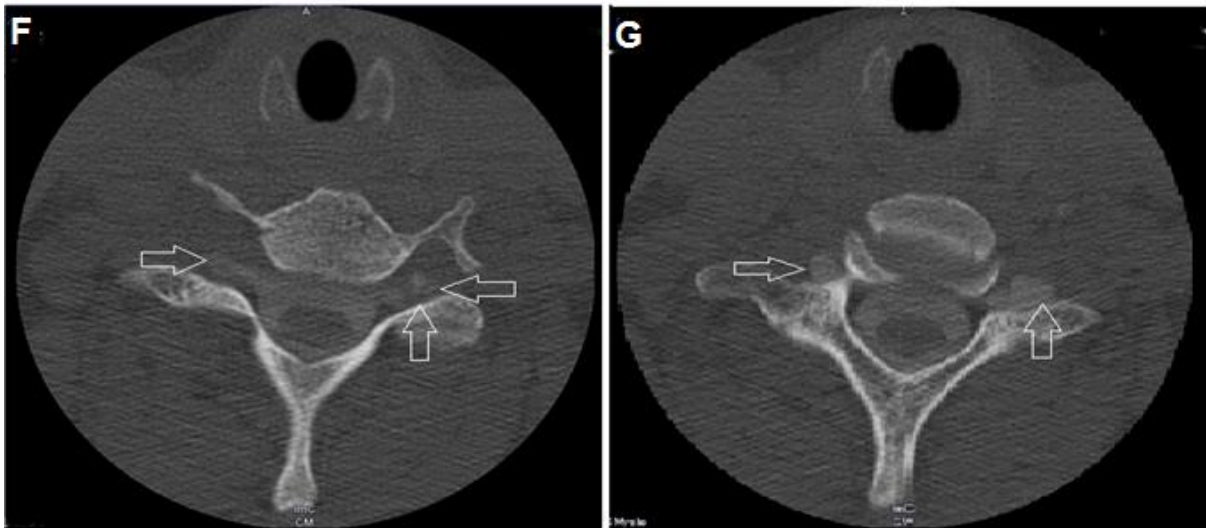


Bild D (cMRT axial, T1-Gewichtung mit KM-Gabe): Durale Kontrastmittelaufnahme (weiße Pfeile) über die Hemisphären bei einer 33-jährigen Patientin mit ebenso traumatisch verursachtem Liquorunterdruck.



Bild E (spMRT in der sagittalen Ebene, T2-Sequenz): Ausgeprägter Befund eines Liquorlecks ventral HWS 6 BWS 2 sowie dorsal (weiße Pfeile) mit Beginn bei BWS 1/2 und Ausdehnung nach kaudal. Bei dem 32-jährigen Patienten bestand initial der Verdacht auf eine SAB. Der Liquorunterdruck war traumatischer Genese, manifestierte sich klinisch mit lageabhängigem Kopfschmerz, einer Abducens- sowie Fazialisparese.



Bilder F und G (axiales Post-Myelo-CT): Wurzeltaschenzysten auf der Höhe von HWS 7 und BWS 1-2 (weiße Pfeile). Der Befund stammt von einer 50-jährigen Patientin mit therapierefraktärem Kopfschmerz nach zweimaligem EPB. Auslöser für den Unterdruck war ein grippaler Infekt.

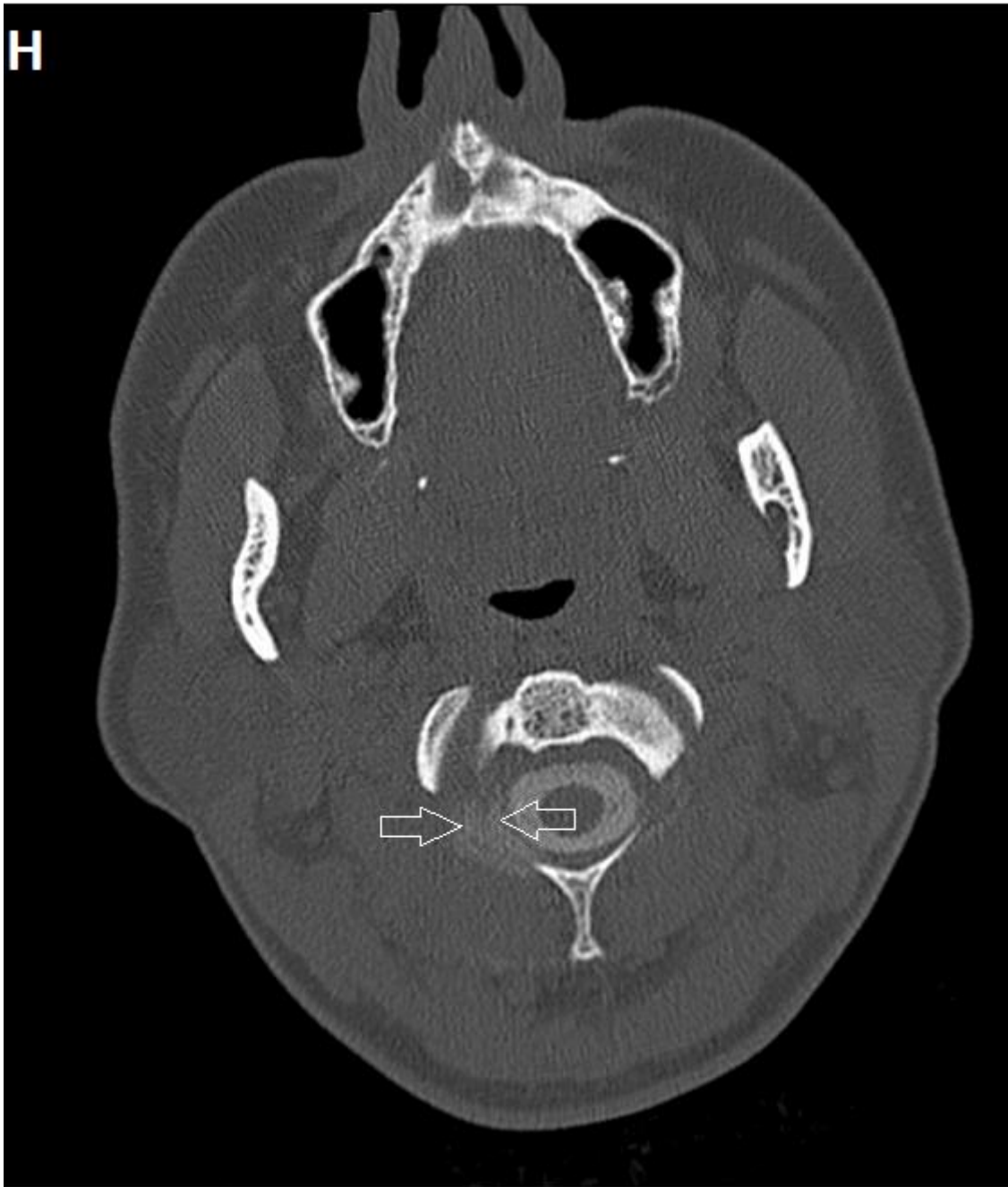


Bild H (axiales Post-Myelo-CT): Rechtsseitiges Liquorleck bei HWS 2/3 (weiße Pfeile) bei einer 51-jährigen Patientin. Nach schnellem Sistieren des Kopfschmerzes unter konservativer Therapie trat eine Abducensparese auf der rechten Seite auf.

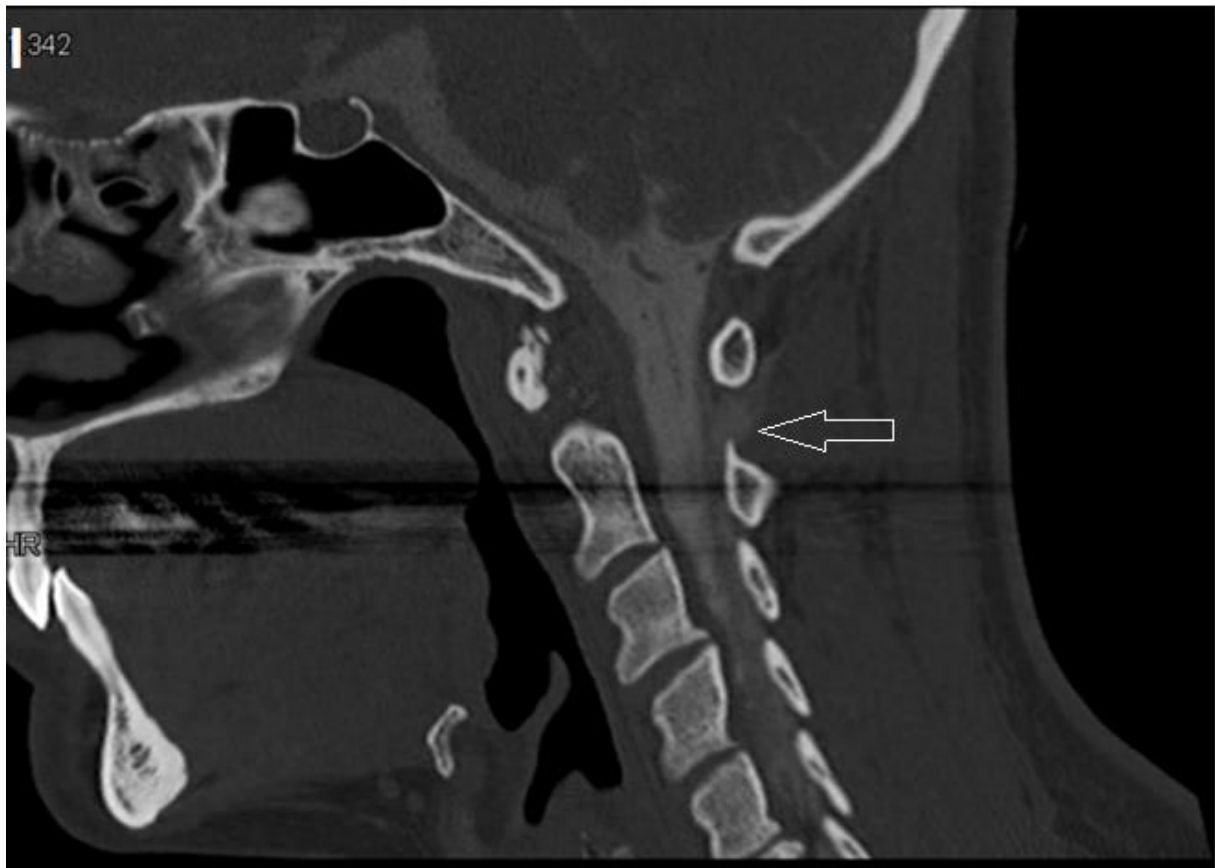
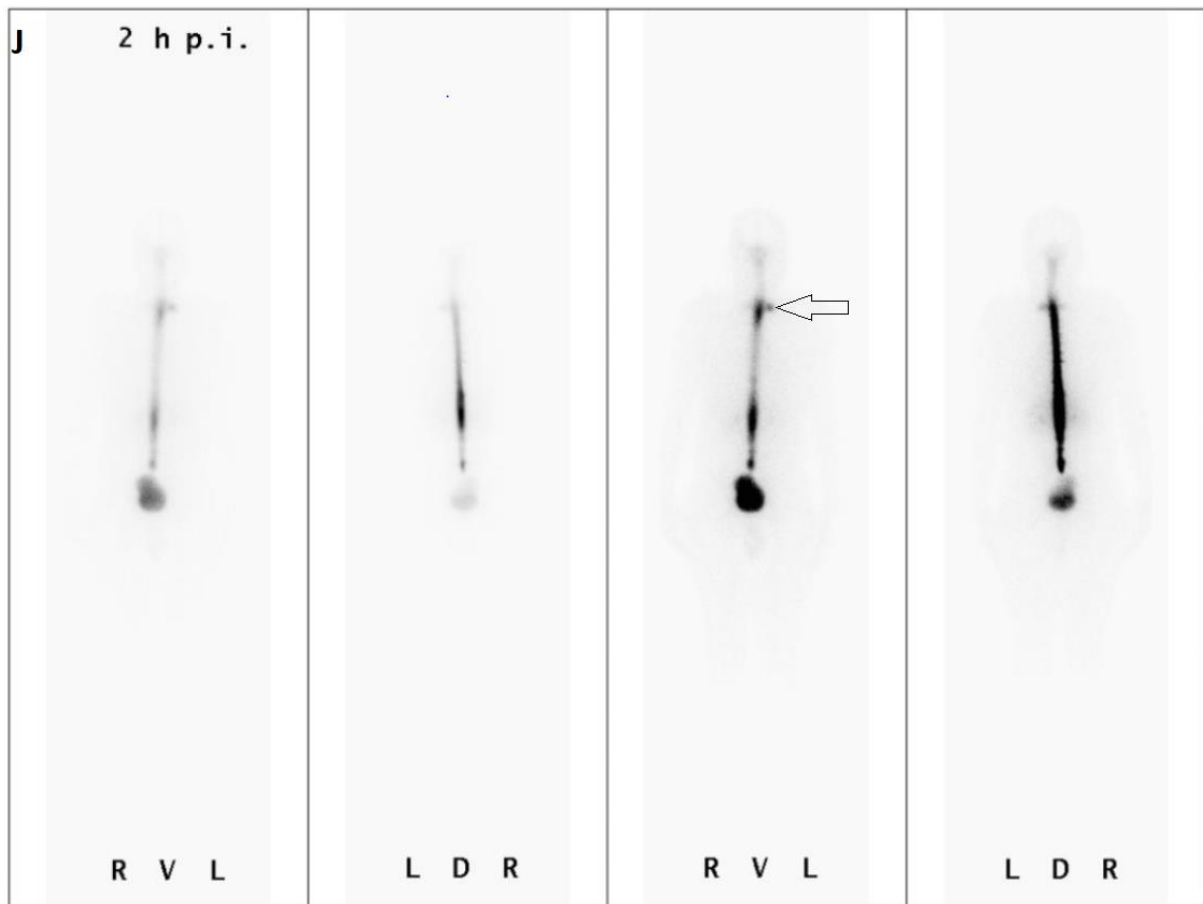
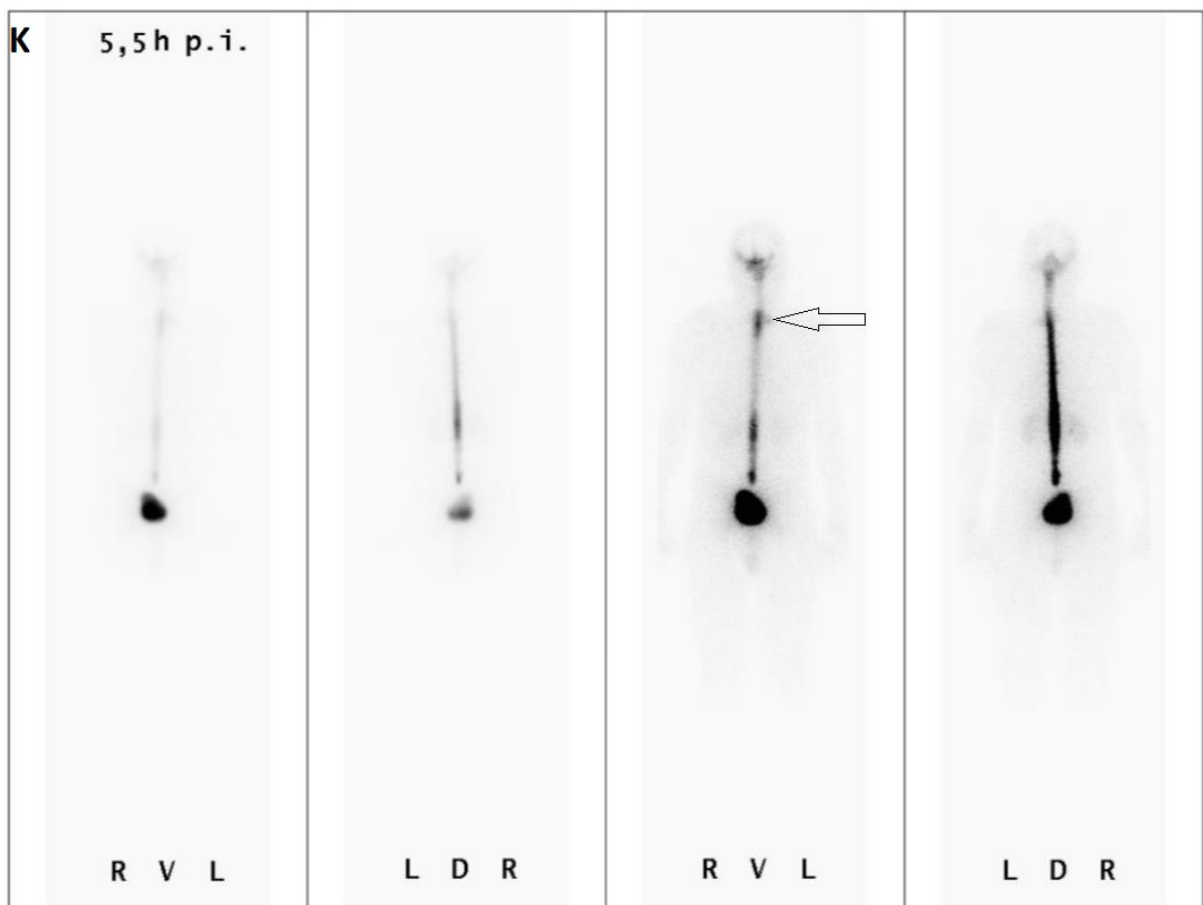


Bild I (sagittales Post-Myelo-CT): Rechtsseitiges Liquorleck bei HWS 2/3 (weiße Pfeile) bei einer 51-jährigen Patientin. Nach schnellem Sistieren des Kopfschmerzes unter konservativer Therapie trat eine Abducensparese auf der rechten Seite auf. Bilder H und I stammen von derselben Patientin.



Bilder J und K (Radioisotopzisternographie): Es zeigte sich ein Leck auf der Höhe von BWS 1 (schwarze Pfeile) bei einem 70-jährigen Patienten. Nach erfolgloser konservativer Therapie und mehrmaligen epiduralen Blutpatches wurde das Leck operativ verschlossen.



Bilder J und K (Radioisotopzisternographie): Es zeigte sich ein Leck auf der Höhe von BWS 1 (schwarze Pfeile) bei einem 70-jährigen Patienten. Nach erfolgloser konservativer Therapie und mehrmaligen epiduralen Blutpatches wurde das Leck operativ verschlossen.

4.9.2 Neurologische Bildgebung bei postpunktionellem Liquorunterdrucksyndrom

Drei Patienten erhielten nur cCT, in dem subdurale Hygrome (1/3) zu sehen waren. Hygrome zeigten sich bei einem der beiden Patienten, die nur eine cMRT erhielten (1/2).

Hygrome waren der häufigste pathologische Befund bei den Patienten, bei denen die kraniale Magnetresonanztomographie mit spinaler Bildgebung kombiniert wurde (2/7). Bei einem von denen war des Weiteren eine Sinusvenenthrombose zu sehen (1/7).

Hauptbefund in der spMRT waren die epiduralen Flüssigkeitsansammlungen (2/8) sowie die Lecks (2/8), die sich am cervico-thorakalen Übergang (1/8) sowie im LWS-Bereich (**Bild A**) (1/8) lokalisieren ließen. Mittels CT-Myelographie konnte ein Leck auf BWS-Höhe bei einem anderen Patienten (1/1) nachgewiesen werden.

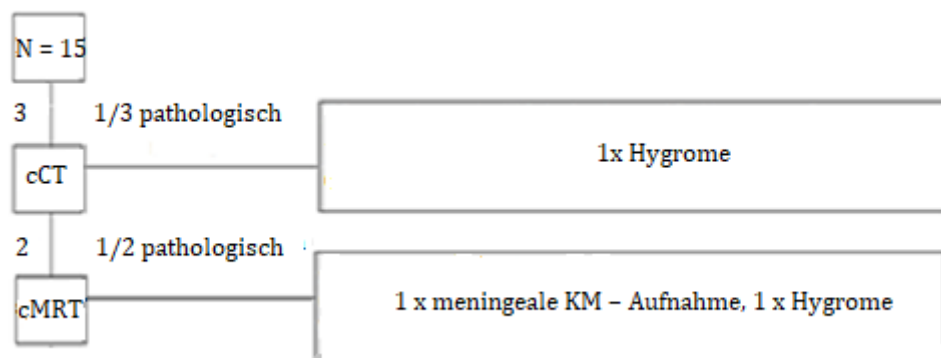


Abbildung 9: Bildgebungsverfahren zur Diagnosestellung und Therapiekontrolle bei Patienten mit postpunktionellem Liquorunterdrucksyndrom. * Bei den Patienten mit Sinusvenenthrombose lagen die Risikofaktoren dafür vor.

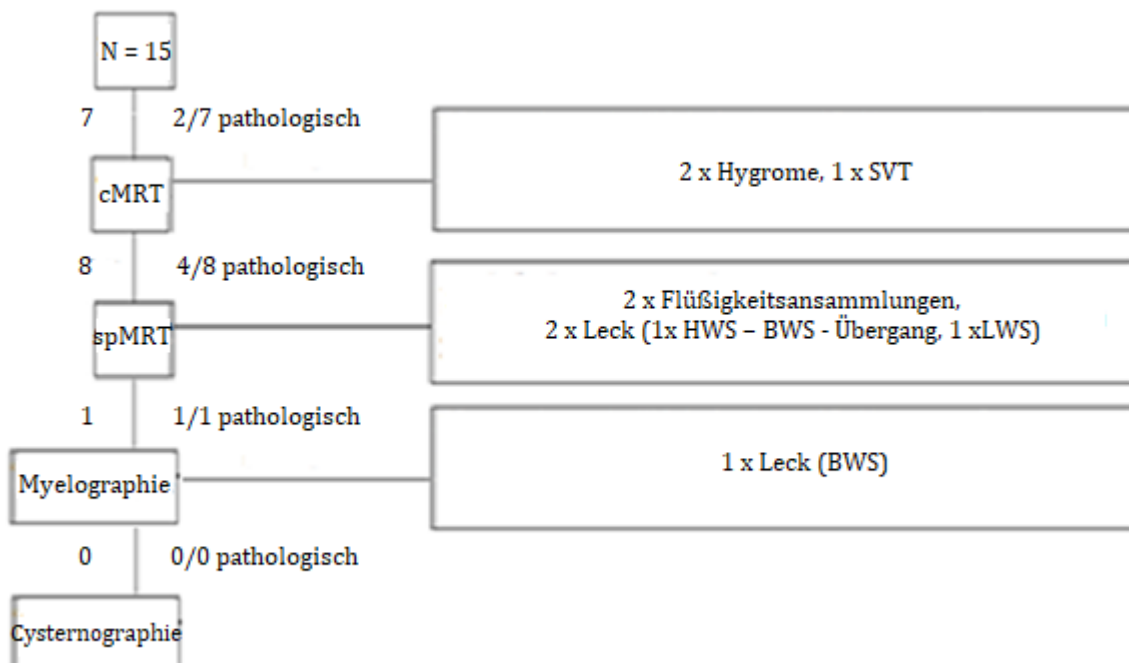


Abbildung 10: Spinale Bildgebung in Kombination mit cMRT zur Diagnosestellung und Therapiekontrolle bei Patienten mit postpunktionellem Liquorunterdrucksyndrom.



Bild A (spMRT in T2-Wichtung und sagittaler Schnitfführung): Ausgedehntes Liquorleck im LWS-Bereich mit Ausdehnung nach dorsal und Infiltration des Fettgewebes (weiße Pfeile) bei einer 67-jährigen Patientin mit Zustand nach Spinalkanalstenose und drei Operationen an der Wirbelsäule.



Bild B (cMRT sagittal, T2-gewichtet): Diskreter Hygroma (weiße Pfeile) bei einem 23-jährigen Mann, der sich nach einem Migräneanfall vorgestellt hat. Initial bestand der Verdacht auf Meningitis.

4.9.3 Meningeale KM-Aufnahme und Migräne

Bei elf Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypotension war eine Migräne vorbekannt und bei zwei Patienten wahrscheinlich. Bei neun von diesen 13 Patienten zeigte sich meningeales Enhancement in der zerebralen Magnetresonanztomographie. 14 von den restlichen 23 Patienten hatten meningeales Enhancement bei der cMRT.

Drei Patienten mit postpunktionellem Liquorunterdrucksyndrom litten an Migräne. Bei einem anderen Patienten waren die Kopfschmerzen migräneähnlich. Bei einem von diesen vier Patienten war eine verstärkte KM-Aufnahme der Meningen zu beobachten. Von den Patienten ohne Migräne in der Vorgeschichte hatte keiner den pathologischen Befund.

Tabelle 21: Vergleich der Häufigkeit von Migräne und pachymeningealem Enhancement in beiden Patientengruppe; spontane intrakranielle Hypotension = SIH; betrachtet wird die meningeale KM-Aufnahme bei allen Patienten (jeweils 36 sowie 10), die cMRT erhalten haben, ungeachtet dessen, ob sie mit spinaler Bildgebung kombiniert wurde oder nicht. Zwei Patienten mit idiopathisch aufgetretenem Liquorunterdruck hatten keinen Kopfschmerz. Bei einem Patienten mit iatrogen verursachtem Liquorunterdruck (N39) fehlte der Befund von der zerebralen Magnetresonanztomographie, deswegen ergeben sich keine 100 % bei der Addition.

SIH (n = 36)		Postpunktionelles Liquorunterdrucksyndrom (n = 14)	
	%		%
Migräne/migräneähnliche Kopfschmerzen			
13	36.4	4	28.4
Meningeale KM-Aufnahme			
9	69.3	1	25
Keine Migräne/migräneähnliche Kopfschmerzen			
23	63.6	10	71.6
Meningeale KM-Aufnahme			
14	60.2	0	0

Tabelle 22: Vergleich der Häufigkeit von Migräne und pachymeningealem Enhancement unter den Patienten mit spontaner intrakranieller Hypotension.

Meningeale KM-Aufnahme	
Migräne/migräneähnliche Kopfschmerzen	
9	Univar. P
Keine Migräne/migräneähnliche Kopfschmerzen	
14	0.72

4.9.4 Liquordiagnostik

Bei 13 von 38 Patienten mit spontaner intrakranieller Hypotension (SIH) erfolgte eine Lumbalpunktion mit Liquorentnahme zu diagnostischen Zwecken. Dabei zeigten sich ein erniedrigter Eröffnungsdruck bei einem (0 mmHg), Pleozytose bei sieben (bei zwei Patienten 6/μl, bei zwei anderen 7/μl, bei noch zwei anderen 12/μl, einer hatte 13/μl) und Proteinerhöhung bei drei Patienten (63 mg/dl, 73 mg/dl sowie 74 mg/dl). Lumbale Liquorpunktion hatten neun von 15 Patienten mit postpunktionellem Liquorunterdrucksyndrom. Pleozytose war bei zwei Patienten (7/μl, 17/μl) zu beobachten, bei einem war das Liquorprotein erhöht (58 mg/dl).

Tabelle 23: Liquordiagnostik bei den Patienten mit spontaner intrakranieller Hypotension (SIH) sowie postpunktionellem Liquorunterdrucksyndrom.

Liquordiagnostik	
SIH (n = 38)	Postpunktionelles Liquorunterdrucksyndrom (n = 15)
Lumbale Liquorpunktion	
13	9
Erniedrigter Eröffnungsdruck	
1	0
Pleozytose	
7	2
Proteinerhöhung	
3	1

4.10 Therapie und Verlauf

Der klinikinterne Standard des therapeutischen Vorgehens war wie hier dargestellt (**Abbildung 11**). Initial wurden die Patienten aus den beiden Gruppen konservativ behandelt. Die konservative Therapie bestand aus Bettruhe, intravenöser Flüssigkeitszufuhr, nicht-steroidalen Antirheumatika (NSARs), Coffeintabletten und Theophyllin. Bei Beschwerdepersistenz wurden bis zu drei epidurale Blutpatches durchgeführt. Wenn immer noch keine Linderung der Beschwerden zu beobachten war, wurden die Patienten operiert. Dennoch wurden nicht alle Patienten beschwerdefrei. Manche berichteten von der Abnahme der Schmerzintensität, bei anderen trat keine deutliche Besserung auf.

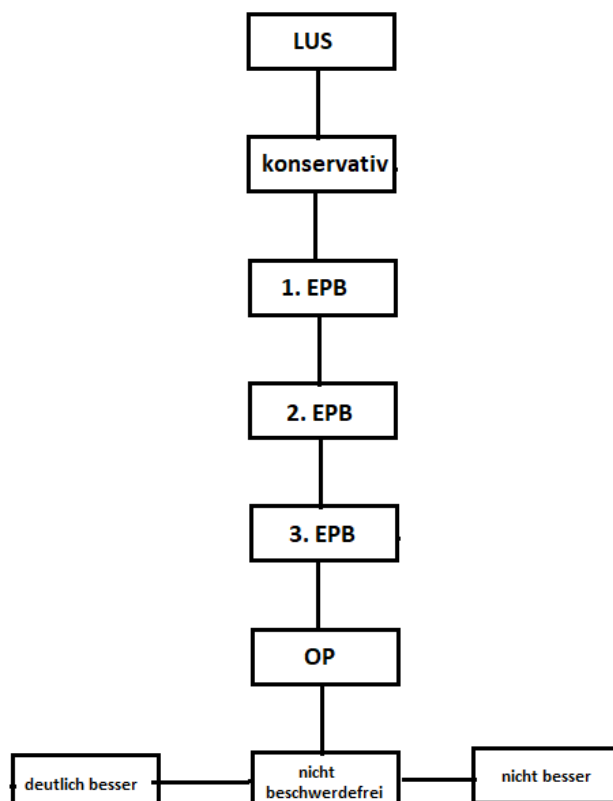


Abbildung 11: Therapeutisches Vorgehen bei der Behandlung von LUS. LUS = Liquorunterdrucksyndrom, OP = Operation, EPB = epiduraler Blutpatch.

4.10.1 Therapie und Verlauf

Bei allen 38 Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypotension wurde eine konservative Behandlung eingeleitet. 31 Patienten (80.6 %) wurden mit Coffein behandelt. Bei 13 (42.9 %) Patienten kam es unter der Coffeingabe zur Beschwerdelinderung, bei 18 nahmen die Schmerzen nicht ab.

Diese 18 Patienten und vier Patienten, die kein Coffein erhielten (insgesamt 22 Patienten 57.2 %), wurden zusätzlich zu der konservativen Therapie mit invasiven Maßnahmen behandelt. Ein Patient profitierte nicht von der konservativen Therapie und ließ sich mit anderen Maßnahmen weiterbehandeln (Psychopharmaka, Physiotherapie, Akupunktur etc.).

Bei 22 Patienten wurde ein Blutpatch durchgeführt. Bei neun (40.5 %) Patienten ließen die Beschwerden nach dem ersten Patch nach, bei fünf Patienten (22.5 %) nach dem zweiten Eingriff und bei zwei Patienten (9 %) wurden drei Blutpatches durchgeführt.

Zwei Patienten (9 %) wurden zusätzlich operiert. Bei dem einen war das Leck auf der Höhe von BWS 1 lokalisiert. Eine Hemilaminektomie sowie ein Leckverschluss mittels Gelfoam auf derselben Höhe erfolgten nach chirurgischer Hämatomevakuierung bei Größenprogredienz. Die Schmerzen besserten sich postoperativ. Bei dem anderen Patient befand sich das Leck am Übergang vom BWS zur LWS. Die chirurgische Versorgung mittels Fibrinkleber führte zu keiner Symptomenlinderung.

Im Endeffekt waren 21 Patienten beschwerdefrei. 14 hatten nach der Therapie immer noch Schmerzen, dabei blieben diese bei neun Patienten im Verlauf unverändert. Von drei Patienten fehlten die Daten bezüglich Beschwerdefreiheit.

Initial erhielten alle Patienten mit iatrogen verursachtem Liquorunterdrucksyndrom konservative Therapie. 13 Patienten (87.1 %) wurden mit Coffein therapiert. Bei mehr als der Hälfte (8/13 oder 61.6 %) besserten sich darunter die Beschwerden und bei fünf nicht. Einer ließ sich mit nicht leitliniengerechten Maßnahmen weiterbehandeln (Psychopharmaka sowie Physiotherapie).

Vier Patienten (26.8 %) erhielten zusätzlich zu der konservativen Therapie invasive Behandlungen. Es wurden insgesamt vier Patienten gepatcht. Bei einem Patienten (25 %) war ein Patch ausreichend, bei zwei Patienten (50 %) waren zwei notwendig.

Bei einem anderen Patienten ließen die Beschwerden erst nach der Operation nach. Das Leck lag auf der Höhe LWS 3-5 und wurde mittels Fibrinkleber verschlossen.

Nach der Therapie waren die meisten Patienten (9/15) beschwerdefrei. Bei zwei Patienten nahm die Schmerzintensität ab, bei einem trat keine Besserung ein. Von zwei Patienten fehlten die Informationen.

Tabelle 24: Therapie und Verlauf bei den Patienten mit Liquorunterdrucksyndrom. SIH = spontane intrakranielle Hypotension, OP = Operation, EPB = epiduraler Blutpatch.

Therapie			
SIH (n = 38)		Postpunktionelles Liquorunterdrucksyndrom (n = 15)	
	%		%
Konservative Therapie			
38	100	15	100
Coffein			
31	80.6	13	87.1
Beschwerdelinderung darunter			
13	42.9	8	61.6
Invasive Therapie			
22	57.2	4	26.8
EPBs			
22	100	4	100
Beschwerdelinderung nach dem 1. EPB			
9	40.5	1	25
Beschwerdelinderung nach dem 2. EPB			
5	22.5	2	50
Beschwerdelinderung nach dem 3. EPB			
2	9	0	0
OPs			
2	9	1	25
Beschwerdelinderung nach der 1. OP			
1	33.3	1	100
Beschwerdefreiheit			
SIH (n = 38)		Postpunktionelles Liquorunterdrucksyndrom (n = 15)	Univar. P =
Beschwerdefrei			
21		9	0.49
Nicht beschwerdefrei			
14		3	0.49
Deutliche Besserung der Beschwerden			
6		2	1.00
Keine Besserung der Beschwerden			
9		1	0.25

4.10.2 Therapie und Verlauf bei bekannter Migräne und migräneähnlichen Kopfschmerzen

In der Gruppe des idiopathisch aufgetretenen Liquorunterdrucksyndroms litten elf Patienten an Migräne, zwei andere hatten migräneähnliche Beschwerden. Neun (69.3 %) von diesen 13 Patienten wurden mit Coffein therapiert, worunter sich die Beschwerden bei vier (44.4 %) Patienten besserten.

Ein Patient ließ sich nicht invasiv behandeln. Acht Patienten wurden gepatcht, dabei brauchten drei Patienten (37.5 %) eine Prozedur, drei andere zwei, in einem Fall ließen die Schmerzen erst nach dem dritten Blutpatch nach. Letztlich waren fünf von den 13 Patienten (38.5 %) schmerzfrei. Durchschnittlich brauchten die Patienten 1,7 Patches, bis Beschwerdelinderung eintrat. Als Vergleich: In der Gruppe ohne Migräne waren es 1,4.

Tabelle 25: Therapie und Verlauf bei den Patienten mit und ohne vorbekannte Migräne und migräneähnliche Kopfschmerzen bei spontaner intrakranieller Hypotension (SIH), OP = Operation, EPB = epiduraler Blutpatch.

Therapie				
SIH ohne Migräne/migräneähnliche Beschwerden n = 25		SIH und Migräne/migräneähnliche Beschwerden n = 13		Univar. P
	%		%	
Coffein				
22	88	9	69.3	
Beschwerdelinderung darunter				
9	40.5	4	44.4	
Invasive Therapie				
14	63	8	61.6	
EPBs				
14	100	8	100%	
Beschwerdelinderung nach dem 1. EPB				
6	42.6	3	37.5	
Beschwerdelinderung nach dem 2. EPB				
2	14.2	3	37.5	
Beschwerdelinderung nach dem 3. EPB				
1	7.1	1	12.5	
EPBs bis Beschwerdelinderung				
1,4		1,7		0.23
OPs				
3	21.3	0	0	
Beschwerdelinderung nach der 1. OP				
1	33.3	0	0	1.00
Beschwerdefreiheit				
16	64	5	38.5	0.47

In der anderen Gruppe gab es drei Migränepatienten, bei einem war Migräne wahrscheinlich. Die Hälfte von denen profitierte von der Coffeingabe, einer brauchte invasive Therapie. In einem Fall reichte eine Patchgabe aus und bei einem Patienten brachte der chirurgische Eingriff Beschwerdeerleichterung. Beschwerdefrei waren im Endeffekt drei Patienten (75 %). Durchschnittlich brauchten die Patienten zwei EPBs bis zur Beschwerdefreiheit, bei vorbekannter Migräne war es ein EPB.

Tabelle 26: Vergleich von Therapie und Verlauf bei den Patienten mit und ohne vorbekannte Migräne und migräneähnliche Kopfschmerzen bei postpunktionellem Kopfschmerz. OP = Operation, EPB = epiduraler Blutpatch.

Therapie				
Postpunktionelles Liquorunterdrucksyndrom ohne Migräne/migräneähnliche Beschwerden n = 11		Postpunktionelles Liquorunterdrucksyndrom und Migräne/migräneähnliche Beschwerden n = 4		Univar. P
	%		%	
Coffein				
9	81.9	4	100	
Beschwerdelinderung darunter				
6	66.6	2	50	
Invasive Therapie				
3	27.3	2	50	
EPBs				
3	100	1	100	
Beschwerdelinderung nach dem 1. EPB				
0	0	1	100	
Beschwerdelinderung nach dem 2. EPB				
2	66.6	0	0	
Beschwerdelinderung nach dem 3. EPB				
0	0	0	0	
EPBs bis Beschwerdelinderung				
1		2		0.85
OPs				
1	33.3	1	100	0.27
Beschwerdelinderung nach der 1. OP				
1	100	1	100	1.00
Beschwerdefreiheit				
6	54.6	3	75	1.00

5 Diskussion

Für unsere Studie haben wir 38 Patienten mit spontaner intrakranieller Hypotension (SIH) und 15 Patienten mit postpunktionellem Liquorunterdrucksyndrom anhand eines semistrukturierten Fragebogens befragt. Die Fragen bezogen sich auf den Kopfschmerz beim Liquorunterdrucksyndrom und möglicherweise vorstehende primäre Kopfschmerzsyndrome. Die Diagnosen wurden anhand der aktuellen ICHD-III-Kriterien (IHS III 2018) gestellt.

Das Ziel unserer Studie war, mögliche klinische Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen herauszuarbeiten und der Frage nachzugehen, ob ein schon vorbestehendes primäres Kopfschmerzsyndrom die klinischen Beschwerden bei spontaner intrakranieller Hypotension beeinflusst und ob dieses die Kopfschmerzentwicklung bei Liquorunterdruck begünstigt.

5.1 Klinische Unterschiede zwischen SIH und postpunktionellem Liquorunterdrucksyndrom

Aus unseren Daten ergaben sich klinische Unterschiede zwischen den Patienten mit SIH und postpunktionellem Liquorunterdrucksyndrom. Der erste Unterschied war die Kopfschmerzlokalisierung. Diese variierte zwischen beiden Patientengruppen mit einer statistischen Signifikanz ($p = 0.026$) – meistens frontal bei dem idiopathischen und occipital bei dem iatrogen verursachten Syndrom.

Die Literatur ist bezüglich der primären Lokalisation der Schmerzen sehr variabel. Bei der SIH kann der Schmerz frontal und occipito-nuchal (Ferrante et al. 2004) sein oder holozephal auftreten (Chung et al. 2000). Die übliche Kopfschmerzlokalisierung bei der iatrogenen Form ist frontal oder occipital (Leibold et al. 1993). Unser Ergebnis ist also vergleichbar mit den Aussagen in der Literatur.

Unterschiede fielen auch beim Vergleich der bildgebenden Befunde auf: In beiden Gruppen zeigten sich subdurale Flüssigkeitsansammlungen. Unter den Patienten mit postpunktionellem Liquorunterdrucksyndrom war eine Sinusvenenthrombose zu sehen, als Ursache wird eine Thrombosebildung bei einem stark verlangsamten venösen Fluss in den dilatierten Venen angenommen.

In der Gruppe der SIH war das meningeale Enhancement viel häufiger in der cMRT (jeweils 8/10 sowie 18/23) im Vergleich zu dem postpunktionellen Liquorunterdrucksyndrom (1/2). Am zweithäufigsten bei den Patienten mit dem idiopathischen Syndrom traten die Flüssigkeitsansammlungen subdural auf, gefolgt von Zeichen des Tieftretens des Hirns. Subdurale Hygrome stellten den häufigsten pathologischen Befund bei den Patienten mit dem iatrogenen Unterdrucksyndrom dar. In Einzelfällen fanden sich meningeales Enhancement sowie Sinusvenenthrombose. Die Sinusvenenthrombose, eine seltene Komplikation bei intrakranieller Hypotension (Costa et al. 2012), war bei unseren Patientinnen eher auf das Risikoprofil (Wochenbett, Einnahme oraler Kontrazeptiva etc.) und nicht auf den Unterdruck alleine zurückzuführen.

In der Literatur ist der häufigste pathologische cMRT-Befund bei idiopathischem Liquorunterdrucksyndrom die verstärkte meningeale KM-Aufnahme (Berroir et al. 2004, Chung et al. 2000, Ferrante et al. 2004, Ferrante et al. 2010), gefolgt von Zeichen des Tieftretens des Hirns (Chung et al. 2000, Ferrante et al. 2004) oder Subduralhämatomen (Ferrante et al. 2010). Diese Befunde finden sich in manchen Fällen kombiniert oder fehlen komplett (Berroir et al. 2004). Auch in dieser Hinsicht entsprachen unsere Ergebnisse bereits publizierten.

Ein signifikanter Unterschied ($p = 0.00$) bei der klinischen Präsentation beider Syndromformen war die Beschwerdedauer. Die Patienten mit SIH hatten im Schnitt an 172 Tagen Kopfschmerzen im Gegensatz zu den Patienten mit postpunktionellem Liquorunterdrucksyndrom mit 43 Tagen.

Dafür bietet sich die folgende Erklärung an: Zum einen wird im Vergleich zum postpunktionellen Liquorunterdruck (Leibold et al. 1993) die SIH relativ spät diagnostiziert, was die Behandlung erschwert und verzögert. Bei protrahiertem Krankheitsverlauf kann es zu einer Chronifizierung kommen (Mokri 2002).

Zum anderen kann die längere Beschwerdedauer auch durch den höheren Bedarf an Blutpatches (durchschnittlich 1,5 im Vergleich zu 1) und womöglich durch multiple Lecks bedingt sein (nur bei vier von 38 Patienten mit SIH konnte ein Leck lokalisiert werden). Zu dieser Schlussfolgerung kam eine Studie aus dem Jahr 2016, an der sich 34 Patienten mit idiopathischer Liquorhypovolämie und 99 Patienten mit iatrogen verursachtem Syndrom beteiligten. Bei den Patienten mit der iatrogenen Form war in der Mehrzahl ein epiduraler Blutpatch (EPB) ausreichend. Dagegen waren bei mehr als der Hälfte der anderen Patienten mehrere Eingriffe erforderlich (So et al. 2016). In dieser Hinsicht decken sich unsere Ergebnisse mit der Literatur.

Des Weiteren haben wir untersucht, ob bei der SIH andere Begleitbeschwerden als beim postpunktionellen Liquorunterdruck zu beobachten sind. Die Patienten mit der iatrogenen Syndromform klagten häufiger über Rückenschmerzen (6/15 im Vergleich zu 7/35) als die Patienten mit der spontanen Form. Eine statistisch häufigere Begleitbeschwerde in dieser Gruppe war Nackensteife (5/15 verglichen mit 2/35). Laut den Literaturquellen wird der postpunktionelle Kopfschmerz meist von Übelkeit begleitet (Leibold RA et al. 1993), was aber ein unspezifisches Begleitsymptom ist und sich ebenso bei Migräne, Kopfschmerzen bei intrakraniellen Neoplasien sowie Kopfschmerzen bei Hirninfektionen findet (IHS III 2018). Nicht selten treten begleitend Nackensteife und Rückenschmerzen auf (Leibold et al. 1993). Dabei besteht kein Zusammenhang zwischen der Inzidenz von iatrogenem Liquorunterdruck und Rückenschmerzen (Halpern et al. 1994). Die Begleitsymptome bei unseren Patienten sind durch die lumbale Liquorpunktion und die konsekutive meningeale Reizung zu erklären.

Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigten sich auch hinsichtlich der therapeutischen Wirkung von Coffein. Nur 13 von 31 Patienten (42.9 %) mit idiopathisch entstandenem Liquorunterdrucksyndrom berichteten über Beschwerdelinderung nach der Coffeingabe. Dagegen profitierten acht von 13 Patienten (61.6 %) mit postpunktionellem Syndrom vom Coffein.

Es ist bekannt, dass Coffein eine vasokonstringierende und schmerzlindernde Wirkung hat (Camann et al. 1990), selbst wenn es prophylaktisch gegeben wird (Yücel et al. 1999). Die Coffeinwirkung wurde aber in keiner großen randomisierten Studie evaluiert (Lin et al. 2002). Vermutlich ist die dem Liquorunterdrucksyndrom zugrunde liegende autonome Fehlsteuerung (Shahriari et al. 2016) bei der idiopathischen Syndromform stärker ausgeprägt, was den geringeren therapeutischen Effekt der Coffeintabletten erklärt. Ein direkter Vergleich der Coffeinwirkung bei den beiden Formen findet sich in der Literatur bisher nicht.

5.2 Einfluss eines primären Kopfschmerzsyndroms auf die liquorunterdruckabhängigen Beschwerden

Eine weitere Zielsetzung der Studie war herauszufinden, inwiefern sich ein vorbestehendes Kopfschmerzsyndrom, in unserem Fall also eine Migräne, auf die klinische Präsentation des idiopathischen Liquorunterdrucksyndroms auswirkt. Eine Migräne aus der Vorgeschichte war bei elf von 38 Patienten mit spontaner intrakranieller Hypotension (SIH) bekannt. Zwei hatten migräneähnliche Kopfschmerzen und bei acht war ein Kopfschmerz vom Spannungstyp wahrscheinlich. Hiermit ergab sich eine relativ hohe Migränaprevalenz in unserer Studienpopulation (**Abbildung 12**). Der Spannungskopfschmerz war der zweithäufigste. Im Vergleich zu den Prävalenzen in der Normalbevölkerung fällt ein Unterschied auf.

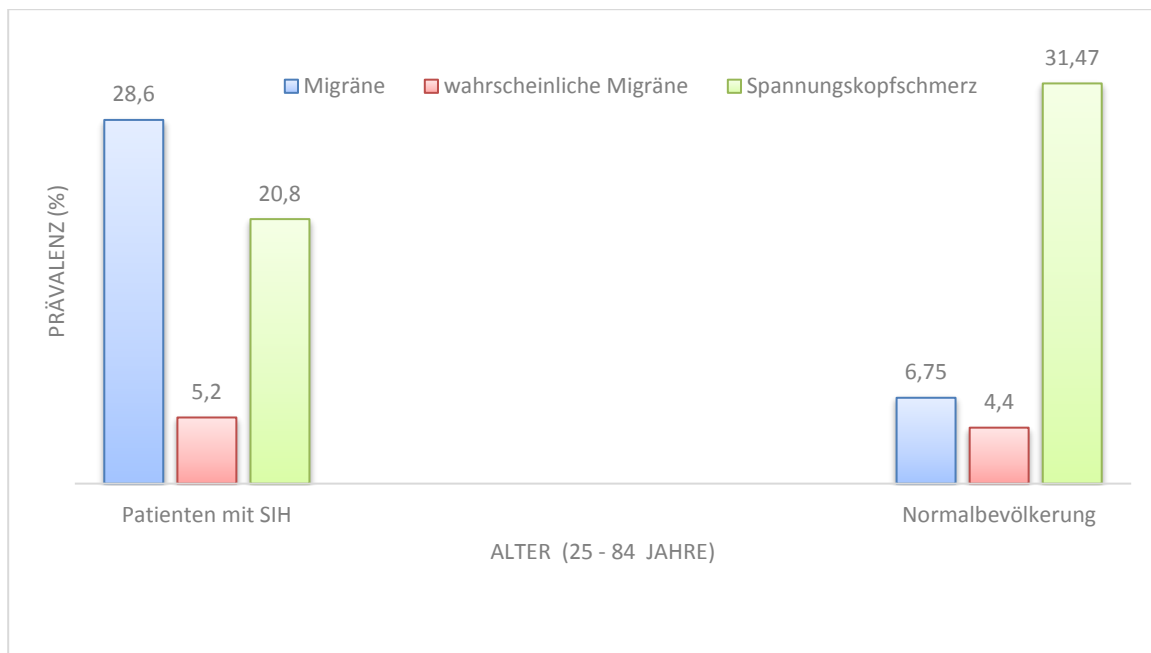


Abbildung 12: Vergleich der Häufigkeit von Migräne und Kopfschmerzen vom Spannungstyp unter unseren Studienpatienten mit spontaner intrakranieller Hypotension (SIH) und der Normalbevölkerung (Pfaffenrath et al. 2009). Bei elf Patienten war Migräne aus der Vorgeschichte bekannt. Zwei Patienten hatten migräneähnliche Schmerzen. Bei acht Patienten entsprach der Phänotyp einem Spannungskopfschmerz.

Zwei von 38 Patienten berichteten über keine Kopfschmerzen.

Der Unterschied kann in Anbetracht der Gruppengröße natürlich rein zufällig zustande gekommen sein, ist aber trotzdem bemerkenswert. Darüber hinaus haben wir die Lebenszeitprävalenz erhoben und die DMKG-Studie (Pfaffenrath et al. 2009) die 6-Monats-Prävalenz, was den Unterschied partiell erklären konnte.

Zum anderen scheint eine Migräne in der Vorgeschichte das Auftreten von Kopfschmerzen bei Liquorunterdruck zu begünstigen beziehungsweise ein Risikofaktor zu sein. Dieser Zusammenhang wurde in der Literatur noch nicht untersucht oder beschrieben. Vor diesem Hintergrund ist es noch interessant zu diskutieren, welchen Einfluss eine vorbekannte Migräne auf die Liquorunterdrucksymptome nimmt.

Insgesamt wies der Liquorunterdruckkopfschmerz bei unseren Patienten einen gemischten Phänotyp auf. Die Kopfschmerzcharakteristik war mit Spannungskopfschmerzen vereinbar, die Begleitbeschwerden – migräneähnlich.

Des Weiteren hatten eine Migräne in der Vorgeschichte elf von 13 Patienten mit migräneähnlichen Kopfschmerzen und keiner von den acht Patienten, bei denen ein Spannungskopfschmerz wahrscheinlich war.

Eine mögliche Erklärung für die gemischten Kopfschmerzcharakteristika (spannungskopfschmerz- und migräneähnliche Anteile) unserer Patienten wäre eine Chronifizierung des Unterdruckkopfschmerzes. So sind bei einer chronischen Migräne gerade die begleitenden vegetativen Symptome häufig stark abgeschwächt (Manzoni et al. 2017). Beim chronischen Verlauf vom Liquorunterdruck sind ähnliche Veränderungen zu beobachten (Mokri 2013). Dadurch wäre auch zu erklären, warum nicht alle Migränepatienten migräneähnliche Kopfschmerzen beim Liquorunterdrucksyndrom entwickelten. Auf der anderen Seite wurden in der Literatur schon Fälle von Liquorunterdrucksyndrom und vorbekannter Migräne beschrieben, bei denen die klinische Präsentation nicht migräneähnlich war (Bruera et al. 2000, Griaucze et al. 2014, Whyte et al. 2008). Die Frage, inwiefern das vorstehende Kopfschmerzsyndrom die Beschwerden beim Liquorunterdruck beeinflusst, lässt sich daher aufgrund der vorhandenen Beobachtung nicht eindeutig beantworten, insgesamt scheint aber der Einfluss eher geringer zu sein.

Eine vorbekannte Migräne hat aber wohl auf das Outcome Einfluss. Beim Vergleich der Patienten mit SIH mit und ohne Migräne in der Vorgeschichte fällt Folgendes auf: Die Patienten ohne Migräne brauchten im Schnitt 1,4 epidurale Blutpatches, bis Schmerzlinderung eintrat. Bei bekannter Migräne waren es aber 1,7, was sich statistisch nicht signifikant zeigte ($p = 0.23$). Keiner mit Migräne oder migräneähnlichen Schmerzen musste operiert werden ($p = 1.00$). Nur 38,5 % waren im Endeffekt beschwerdefrei, während

mehr als die Hälfte (64 %) der Patienten ohne Migräne Beschwerdefreiheit erreichten. Dies hatte ebenso keine Signifikanz ($p = 0.47$).

Dass Migräne eine negative Auswirkung auf das Outcome hat, schlussfolgerten auch Choi und Kollegen 2017. Sie behandelten 95 Patienten mit idiopathischem Liquorunterdrucksyndrom mit gezielten Blutpatches. Bei knapp 33 % waren mehrere Patches erforderlich. Mit einem schlechteren Outcome war eine vorbekannte Migräne assoziiert, was auf die zentrale Sensitivierung bei Migräne zurückgeführt wurde. Laut den Autoren könnte bei Migräne eine Attacke mit Kopfschmerzen auch schon bei geringem Liquorverlust getriggert werden. Dadurch nimmt die Beschwerdedauer zu (Choi et al. 2017). Eine andere Erklärung könnte sein, dass es bei einer SIH, ähnlich wie es schon für die chronische Migräne gezeigt wurde, einen erhöhten CGRP-Spiegel gibt (Sarchielli et al. 2001), und dieses besonders bei Patienten mit vorbestehender Migräne, sodass eine Daueraktivierung des trigemino-vaskulären Systems erfolgt.

Zudem waren die Befunde in der zerebralen Magnetresonanztomographie auffällig. Verstärkte meningeale KM-Aufnahme fand sich häufiger bei Patienten mit Migräne oder migräneähnlichen Kopfschmerzen als bei Patienten ohne (69.3 % im Vergleich zu 60.2 %). Dieses Ergebnis war statistisch insignifikant ($p = 0.72$).

In der Literatur wurden weitere Fälle von Patienten mit SIH und bekannter Migräne berichtet, bei denen sich ein meningeales Enhancement bildgebend zeigte (Bruera et al. 2000, Griaudze et al. 2014, Whyte et al. 2008). Des Weiteren wurde über länger anhaltenden Migräneattacken und verstärkte KM-Aufnahme in den Meningen auch ohne begleitende SIH berichtet. In der Fallbeschreibung von Linder und Kollegen ging der Status migranosus über eine Woche hinaus. Der Patient stellte sich mit Kopfschmerzen, vegetativen und visuellen Symptomen sowie sensorischen Defiziten im linken Arm vor. Im Verlauf nahmen die visuellen Symptome zu und bei der cMRT war meningeales Enhancement über dem rechten visuellen Kortex und dem Temporallappen zu sehen (Lindner et al. 1996). Bei dem Patienten von Crawford und Kollegen bestand der Verdacht auf eine familiäre hemiplegische Migräne. Bei der Aufnahme bestanden Kopfschmerzen, eine Hemiparese sowie Hemianopsie auf der linken Seite. Aufgrund persistierender Beschwerden wurde eine cMRT drei Tage später angefertigt, in dem sich eine verstärkte KM-Aufnahme über die rechte Hemisphäre zeigte (Crawford et al. 1997).

Also kann es allein durch eine trigemino-vaskuläre Aktivierung zu einer meningealen Kontrastmittelaufnahme kommen und wir würden in dieser ein Zeichen einer vermehrten CGRP-Ausschüttung sehen.

Möglicherweise kommt es bei Patienten mit vorbekannter Migräne und Liquorunterdrucksyndrom auch zu einer vermehrten Ausschüttung von CGRP im Anfall, was die stärkere Vasodilatation und das meningeale Enhancement erklärt. Im Folgenden soll diese Theorie diskutiert werden.

5.3 Meningeales Enhancement und Migräne

5.3.1 Meningeales Enhancement

Das meningeale Enhancement ist der erste (Brightbill et al. 2000) und zuverlässigste Befund (Graff-Radford et al. 2014) bei Liquorunterdruck bei der cMRT. Es ist durch die kompensatorische Vasodilatation bei vermindertem Liquorvolumen (Monro-Kellie-Hypothese) bedingt (Mokri. 2001). Das Phänomen ist umso ausgeprägter, je stärker der Liquorverlust ist (Brightbill et al. 2000). Unklar ist aber, welcher Mechanismus zu dieser Vasodilatation führt.

Auf Dauer führt der Regulationsmechanismus zu Zell- und Gefäßproliferation sowie Verdickung der Arachnoidea, was durch Biopsie gesichert werden kann (Mokri et al 1995). Das meningeale Enhancement kommt dann nicht immer vor. Entscheidend ist die Menge an Liquorverlust, welche von Patienten zu Patienten variieren kann. Worauf es ebenfalls ankommt, ist letztlich unklar (Chung et al. 2004).

5.3.2 CGRP und Migräne

CGRP ist ein Neuropeptid aus 37 Aminosäuren (Amara, Jonas, Rosenfeld, Ong, Evans 1982), von dem zwei Isoformen bekannt sind (Mulder et al. 1988). Es kommt ubiquitär vor. Seine Hauptfunktion im ZNS ist die Schmerzvermittlung. In der Peripherie ist es an der autonomen Regulation beteiligt und wirkt vasodilatatorisch (Unger et al. 1991).

CGRP ist der stärkste Vasodilatator. Das Neuropeptid wird nach der Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems bei einer Migräneattacke aus Nervenendigungen freigesetzt (Zagami et al. 1990) und gelangt dann ins Blut und Liquor (Hoffmann et al. 2012).

Bei chronischem Verlauf kann eine Erhöhung vom Neuropeptid im Liquor beobachtet werden (Gallai et al. 2003, Sarchielli et al. 2001). Erhöhte CGRP-Blutspiegel finden sich aber bei Migränapatienten auch außerhalb der Anfälle (Ashina et al. 2000, Fusayasu et al. 2007).

Einerseits wäre dies durch die dauerhafte vaskuläre Regulationsstörung bei Migräne zu erklären, andererseits durch die Mitwirkung des Neuropeptids an der zentralen Sensitivierung (Fusayasu et al. 2007). Unter der Annahme, dass dem Liquorunterdrucksyndrom teilweise eine vaskuläre Fehlsteuerung zugrunde liegt (Shahriari et al. 2016), haben beide Erkrankungen eine gemeinsame physiologische Endstrecke. Demzufolge kann es sein, dass bei SIH und bekannter Migräne vermehrt CGRP ausgeschüttet wird und es zu einer stärkeren Vasodilatation der zerebralen Gefäße oder zu stärkerem meningealem Enhancement kommt. Ein weiteres Argument dafür ist, dass aufgrund der Sensibilisierung im ZNS durch die Liquorhypovolämie ein Migräneanfall leichter getriggert werden kann. Dies wird auch dadurch unterstützt, dass Triptanen bei dem postpunktionellen Liquorunterdruckkopfschmerz wirksam sein können (Kleine-Brüggeny et al. 2011).

5.4 Limitierungen

Die Limitierungen unserer Studie ergaben sich an erster Stelle aus ihrem retrospektiven Design. Dadurch wurde zum Teil die Qualität der erhobenen Daten beeinträchtigt. Die Patienten wurden von unterschiedlichen Ärzten aufgenommen, deren Erfahrung variierte. Fehlende klinische Angaben konnten nicht immer ergänzt werden. Entweder waren diese nicht mehr erinnerbar oder die Patienten waren unkooperativ und lehnten den Kontakt ab.

Manche Patienten suchten einen Arzt erst nach mehreren Monaten auf, weswegen die bildgebenden Befunde nicht dem Initialstadium der Erkrankung entsprachen.

Weitere Limitierungen ergaben sich aus den kleinen Fallzahlen. Wir hatten nur 38 Patienten mit SIH und 15 mit dem iatrogenen Syndrom. Es war kein Vergleich 1:1 möglich, was wohl aussagekräftiger gewesen wäre. Bei einer größeren Patientenpopulation hätten sich wahrscheinlich auch häufiger statistisch signifikante Ergebnisse gezeigt, die unsere Theorie besser unterstützt hätten.

Letztendlich beruht unsere Studie auf einem theoretischen Ansatz, der in der Realität noch nicht überprüft wurde. Wenn sich ein erhöhter CGRP-Spiegel im Liquor bei SIH finden würden, wie es bei chronischer Migräne der Fall ist, würde dies unsere hier generierten Hypothesen unterstützen. Dazu fehlt bis dato eine suffiziente klinische Studie.

6 Zusammenfassung

Das postpunktionelle Liquorunterdrucksyndrom gehört zu den möglichen Komplikationen nach der lumbalen Liquorpunktion. Wenn sich das Syndrom spontan manifestiert, spricht man von einer spontanen intrakraniellen Hypotension (SIH).

Der SIH liegt in der überwiegenden Zahl der Fälle ein spontanes Leck am cervico-thorakalen Übergang zugrunde, dessen Auftreten von Bindegewebserkrankungen (Marfan- oder Ehler-Danlos-Syndrom) begünstigt wird.

Das Leitsymptom ist der lageabhängige Kopfschmerz, welcher im Stehen auftritt, sich im Liegen bessert und durch Pressen oder Husten verstärkt wird. Die breite Palette an Begleitsymptomen reicht von Hirnnervenausfällen über vegetative Symptome bis hin zu Bewegungs-, Hormonstörungen und sogar demenzähnlichen Beschwerden.

Bei einer Minderung des Liquorvolumens, die entscheidende Größe bei SIH, kommt es durch Tieftreten des Hirns zum Zug auf die sensibilisierten Meningen, was partiell den Kopfschmerz erklärt und bildgebend sichtbar ist. Eine weitere Folge ist die kompensatorisch bedingte Vasodilatation der intrakraniellen Gefäße, damit die Summe aus Blut-, Liquor- und Hirnvolumen konstant bleibt (Monroe-Kellie-Hypothese). Diese intrazerebrale Vasodilatation mitsamt einer Fehlsteuerung der glatten Muskulatur ist an der Schmerzentstehung ebenso beteiligt.

Die weiteren Kompensationszeichen beim Liquorunterdrucksyndrom (meningeales Enhancement und subdurale Flüssigkeitsansammlungen) sind in der kraniellen und spinalen Magnetresonanztomographie sichtbar. Bei der Lecksuche können die Post-Myelo-CT/MR sowie die Radioisotopen-Zisternographie hilfreich sein. Anhand der bildgebenden Befunde und der Klinik wird die Diagnose gestellt.

Die therapeutische Gabe von Coffein soll versucht werden, das effektivste therapeutische Mittel stellt das epidurale Blutpatch (EPB) dar. Operative Eingriffe sollen erst nach der Ausschöpfung der konservativen Maßnahmen erwogen werden.

In bereits publizierten Studien wurden entweder nur die SIH oder das postpunktionelle Liquorunterdrucksyndrom untersucht. Eine einzelne Arbeit verglich das Outcome von Patienten mit postpunktionellem und iatrogen verursachtem Liquorunterdruck.

Die Zielsetzung unserer Studie war daher, die möglichen klinischen Unterschiede zwischen den beiden Formen herauszuarbeiten. Des Weiteren wollten wir überprüfen, ob ein vorbestehendes primäres Kopfschmerzsyndrom die klinischen Beschwerden einer SIH beeinflusst und ob Migräne ein Risikofaktor für Liquorunterdruckkopfschmerzen darstellt. Dabei nahmen wir an, dass es bei Patienten mit vorbekannter Migräne und Liquorunterdrucksyndrom zu einer vermehrten Ausschüttung von CGRP in der Attacke kommt, was eine stärkere zerebrale Vasodilatation und dementsprechend eine ausgeprägtere meningeale KM-Aufnahme bei der cMRT zur Folge hat.

Zu diesem Zweck interviewten wir im Zeitraum von Januar 2016 bis März 2017 38 Patienten mit SIH und 15 Patienten mit postpunktionellem Liquorunterdrucksyndrom. Die Studienteilnehmer wurden im Rahmen eines telefonischen oder persönlichen Gesprächs befragt. Der Fragebogen bezog sich auf Kopfschmerzen beim Liquorunterdrucksyndrom und ein möglicherweise vorbestehendes Kopfschmerzsyndrom. Die Diagnosestellung erfolgte nach den aktuellen ICHD-III-Kriterien (IHS III 2018).

Beim Vergleich der Patienten mit SIH und postpunktionellem Liquorunterdrucksyndrom zeigten sich klinische Unterschiede. Die Kopfschmerzlokalisation variierte zwischen beiden Gruppen signifikant. Bei der SIH war der Schmerz vor allem frontal lokalisiert (10/31), bei dem iatrogenen Syndrom occipital (5/13). Beide Syndromformen manifestierten sich in der cMRT mit verstärkter meningealer KM-Aufnahme, die idiopathische war allerdings viel häufiger. Bei SIH waren auch öfter die anderen typischen Kompensationszeichen zu beobachten – Subduralhygrome und Tieftreten des Hirns, während die subduralen Hygrome die häufigste Pathologie beim postpunktionellen Liquorunterdruck darstellten. Bei der SIH fiel die Beschwerdedauer signifikant länger aus – 172 Tage im Vergleich zu 43 Tagen bei dem iatrogenen Syndrom. Ebenso von statistischer Signifikanz war, dass Nackensteifigkeit beim postpunktionellen Liquorunterdrucksyndrom begleitend auftrat. Diese Patientengruppe profitierte mehr von der therapeutischen Coffeingabe als die Patienten mit SIH.

Eine vorbestehende Migräne schien eher einen geringen Einfluss auf die klinische Präsentation von SIH zu haben. Im Vergleich mit der Normalbevölkerung (6.75 %) war unter unseren Patienten eine deutlich höhere Migräneprävalenz (28.6 %) zu beobachten, wodurch die Entstehung von Liquorunterdruckkopfschmerzen scheinbar begünstigt wurde. Bei elf von 13 Patienten mit migräneähnlichen Schmerzen war eine Migräne anamnestisch bekannt. Zusammenfassend wiesen diese Kopfschmerzen einen gemischten Phänotyp auf.

Die Kopfschmerzcharakteristik war mit Spannungskopfschmerzen vereinbar, die Begleitbeschwerden waren migräneähnlich.

Eine vorbestehende Migräne wirkte sich negativ auf das Outcome aus. Die Migränepatienten mit SIH brauchten im Schnitt (1,7) mehr EPBs im Vergleich zu den anderen Patienten (1,4), obwohl sie nicht operiert werden mussten. Im Endeffekt waren weniger Patienten mit bekannter Migräne (38.5 %) schmerzfrei im Vergleich zu den Patienten ohne (64 %). Zudem fanden sich verstärkte meningeale KM-Aufnahmen bei der cMRT häufiger bei Patienten mit Migräne oder migräneähnlichen Kopfschmerzen als bei Patienten ohne (69.3 % im Vergleich zu 60.2 %). Allerdings ohne statistische Signifikanz.

Als mögliche Ursache für das verstärkte meningeale Enhancement stellten wir die folgende Hypothese auf: Es ist unklar, was die kompensatorische Vasodilatation beim Liquorunterdrucksyndrom bewirkt. Vermutlich spielt eine autonome Fehlsteuerung wie bei der Migräne eine übergeordnete Rolle. Unter dieser Annahme haben die beiden Erkrankungen eine gemeinsame pathologische Endstrecke und es scheint plausibel, dass es bei SIH und bekannter Migräne zu einer vermehrten Ausschüttung von CGRP und dementsprechend ausgeprägter Vasodilatation bei der cMRT kommt.

Um dies zu überprüfen, fehlt bis dato eine größere klinische Studie. Diese Arbeit kann aber als Grundlage einer solchen Studie und zur weiteren Anregung einer Untersuchung des wenig verstandenen Phänomens dienen.

Des Weiteren können die klinischen Symptome, die Beschwerdedauer sowie das Ansprechen auf Coffein zu einer genaueren Zuordnung bei fehlenden anamnestischen Angaben herangezogen werden. Der Stellenwert dieser Arbeit liegt also auch im Vergleich des idiopathischen und postpunktionellen Liquorunterdrucksyndroms. Eine weitere Konsequenz für die Praxis ist, dass aufgrund der möglicherweise ähnlichen Mechanismen Triptanen bei der Behandlung von ansonsten therapieresistenten Kopfschmerzen im Rahmen eines SIH diskutiert werden sollten.

7 Literaturverzeichnis

1. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat Rev Neurosci*. 2011; 12(10):570-84.
2. Amara SG, Jonas V, Rosenfeld MG, Ong ES, Evans RM. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature*. 1982; 298(5871):240-4.
3. Ambady P, Ahsan Moosa NV, Anand Kumar A. Syndrome of spontaneous cerebrospinal fluid hypovolemia: report of six cases. *Neurol India*. 2007; 55(4):382-4.
4. Angelo F, Giuseppe M, Eliana M, and Luisa C, Gennaro B. Spontaneous intracranial hypotension: diagnostic and therapeutic implications in neurosurgical practice. *Neurol Sci*. 2011; 32 Suppl 3:S287-90.
5. Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Schifter S, Olesen J. Evidence for increased plasma levels of calcitonin gene-related peptide in migraine outside of attacks. *Pain*. 2000; 86(1-2):133-8.
6. Ashina S, Babenko L, Jensen R, Ashina M, Magerl W, Bendtsen L. Increased muscular and cutaneous pain sensitivity in cephalic region in patients with chronic tension-type headache. *Eur J Neurol*. 2005; 12(7):543-9.
7. Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet*. 2001; 357(9261):1016-7.
8. Balkan II, Albayram S, Ozaras R, Yilmaz MH, Ozbayrak M, Mete B, Yemisen M, Tabak F. Spontaneous intracranial hypotension syndrome may mimic aseptic meningitis. *Scand J Infect Dis*. 2012; 44(7):481-8.
9. Beck J, Ulrich CT, Fung C, Fichtner J, Seidel K, Fiechter M, Hsieh K, Murek M, Bervini D, Meier N, Mono ML, Mordasini P, Hewer E, Z'Graggen WJ, Gralla J, Raabe A. Diskogenic microspurs as a major cause of intractable spontaneous intracranial hypotension. *Neurology*. 2016;87(12):1220-6.
10. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache--possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*. 2000; 20(5):486-508.
11. Berroir S, Loisel B, Ducros A, Boukobza M, Tzourio C, Valade D, Bousser MG. Early epidural blood patch in spontaneous intracranial hypotension. *Neurology*. 2004; 63(10):1950-1.
12. Brightbill TC, Goodwin RS, Ford RG. Magnetic resonance imaging of intracranial hypotension syndrome with pathophysiological correlation. *Headache*. 2000; 40(4):292-9.
13. Bruera OC, Bonamico L, Giglio JA, Sinay V, Leston JA, Figuerola ML. Intracranial hypotension: the nonspecific nature of MRI findings. *Headache*. 2000; 40(10):848-52.
14. Camann WR, Murray RS, Mushlin PS, Lambert DH. Effects of oral caffeine on postdural puncture headache. A double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg*. 1990; 70(2):181-4.
15. Capizzano AA, Lai L, Kim J, Rizzo M4, Gray L5, Smoot MK6, Moritani T. Atypical Presentations of Intracranial Hypotension: Comparison with Classic Spontaneous Intracranial Hypotension. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016; 37(7):1256-61.
16. Chapman PH, Cosman ER, Arnold MA. The relationship between ventricular fluid pressure and body position in normal subjects and subjects with shunts: a telemetric study. *Neurosurgery*. 1990; 26(2):181-9.
17. Cho KI, Moon HS, Jeon HJ, Park K, Kong DS. Spontaneous intracranial hypotension: efficacy of radiologic targeting vs blind blood patch. *Neurology*. 2011; 76(13):1139-44.
18. Choi H, Lee MJ, Choi HA, Cha J, Chung CS. Intracranial structural alteration predicts treatment outcome in patients with spontaneous intracranial hypotension. *Cephalalgia*. 2017;333102417690106.
19. Christensen MB, Bendtsen L, Ashina M, Jensen R. Experimental induction of muscle tenderness and headache in tension-type headache patients. *Cephalalgia*. 2005; 25(11):1061-7.
20. Chung SJ, Lee JH, Im JH, Lee MC. Short- and long-term outcomes of spontaneous CSF hypovolemia. *Eur Neurol*. 2005; 54(2):63-7.
21. Chung SJ, Im JH, Lee JH, Lee MC. Determining factors related to pachymeningeal enhancement on brain MRI in CSF hypovolaemia. *Cephalalgia*. 2004; 24(10):903-5.
22. Chung SJ, Kim JS, Lee MC. Syndrome of cerebral spinal fluid hypovolemia: clinical and imaging features and outcome. *Neurology*. 2000; 55(9):1321-7.

23. Costa P, Del Zotto E, Giossi A, Volonghi I, Poli L, Frigerio M, Padovani A, Pezzini A. Headache due to spontaneous intracranial hypotension and subsequent cerebral vein thrombosis. *Headache*. 2012; 52(10):1592-6.
24. Crawford JS, Konkol RJ. Familial hemiplegic migraine with crossed cerebellar diaschisis and unilateral meningeal enhancement. *Headache*. 1997; 37(9):590-3.
25. Crystal SC, Robbins MS. Epidemiology of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2010; 14(6):449-54.
26. Delfini R, Salvati M, Passacantilli E, Pacciani E. Symptomatic cervicogenic headache. *Clin Exp Rheumatol*. 2000; 18(2 Suppl 19):S29-32.
27. Ebersberger A. Pathophysiology of migraine: models to explain the generation of migraine headache. *Anaesthesist*. 2002; 51(8):661-7.
28. Ferrante E, Arpino I, Citterio A, Wetzl R, Savino A. Epidural blood patch in Trendelenburg position pre-medicated with acetazolamide to treat spontaneous intracranial hypotension. *Eur J Neurol*. 2010; 17(5):715-9.
29. Ferrante E, Savino A. Thunderclap headache caused by spontaneous intracranial hypotension. *Neurol Sci*. 2005; 26 Suppl 2:s155-7.
30. Ferrante E, Savino A, Sances G, Nappi G. Spontaneous intracranial hypotension syndrome: report of twelve cases. *Headache*. 2004; 44(6):615-22.
31. Fernández-de-las-Peñas C, Fernández-Mayoralas DM, Ortega-Santiago R, Ambite-Quesada S, Palacios-Ceña D, Pareja JA. Referred pain from myofascial trigger points in head and neck-shoulder muscles reproduces head pain features in children with chronic tension type headache. *J Headache Pain*. 2011; 12(1):35-43.
32. Friedman BW, Hochberg ML, Esses D, Grosberg B, Corbo J, Toosi B, Meyer RH, Bijur PE, Lipton RB, Gallagher EJ. Applying the International Classification of Headache Disorders to the emergency department: an assessment of reproducibility and the frequency with which a unique diagnosis can be assigned to every acute headache presentation. *Ann Emerg Med*. 2007; 49(4):409-19, 419.e1-9.
33. Fuh JL, Wang SJ, Lai TH, Hseu SS. The timing of MRI determines the presence or absence of diffuse pachymeningeal enhancement in patients with spontaneous intracranial hypotension. *Cephalalgia*. 2008; 28(4):318-22.
34. Fusayasu E, Kowa H, Takeshima T, Nakaso K, Nakashima K. Increased plasma substance P and CGRP levels, and high ACE activity in migraineurs during headache-free periods. *Pain*. 2007; 128(3):209-14.
35. Gallai V, Alberti A, Gallai B, Coppola F, Floridi A, Sarchielli P. Glutamate and nitric oxide pathway in chronic daily headache: evidence from cerebrospinal fluid. *Cephalalgia*. 2003; 23(3):166-74.
36. Graff-Radford SB, Schievink WI. High-pressure headaches, low-pressure syndromes, and CSF leaks: diagnosis and management. *Headache*. 2014; 54(2):394-401.
37. Griaudze J, Gemmete JJ, Chaudhary N, Wilson TJ, Pandey AS. Large-volume blood patch to multiple sites in the epidural space through a single-catheter access site for treatment of spontaneous intracranial hypotension. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014; 35(9):1841-6.
38. Halpern S, Preston R. Postdural puncture headache and spinal needle design. *Metaanalyses. Anesthesiology*. 1994;81(6):1376-83.
39. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38(1):1-211.
40. Hoffmann J, Wecker S, Neeb L, Dirnagl U, Reuter U. Primary trigeminal afferents are the main source for stimulus-induced CGRP release into jugular vein blood and CSF. *Cephalalgia*. 2012; 32(9):659-67.
41. Hüfner K, Koch W, Ständer M, Tonn JC, Tatsch K, Meindl T, Brüning R, Brandt T, Strupp M. Three sites of high-flow CSF leakage in spontaneous intracranial hypotension. *Neurology*. 2006; 66(5):775-6.
42. Isildak H, Albayram S, Isildak H. Spontaneous intracranial hypotension syndrome accompanied by bilateral hearing loss and venous engorgement in the internal acoustic canal and positional change of audiography. *J Craniofac Surg*. 2010; 21(1):165-7.
43. Killer HE. Production and circulation of cerebrospinal fluid with respect to the subarachnoid space of the optic nerve. *J Glaucoma*. 2013; 22 Suppl 5:S8-10.
44. Kleine-Brüggeney M, Kranke P, Stamer UM. Prophylaxis and therapy of postdural puncture headache--a critical evaluation of treatment options. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2011; 46(7-8):516-24.

45. Kranz PG, Luetmer PH, Diehn FE, Amrhein TJ, Tanpitukpongse TP, Gray L. Myelographic Techniques for the Detection of Spinal CSF Leaks in Spontaneous Intracranial Hypotension. *AJR Am J Roentgenol.* 2016; 206(1):8-19.
46. Kranz PG., Tanpitukpongse TP., Choudhury KR., Amrhein TJ. Gray L. How common is normal cerebrospinal fluid pressure in spontaneous intracranial hypotension? *Cephalalgia.* 2016; 36(13):1209-1217.
47. Lai TH, Fuh JL, Lirng JF, Tsai PH, Wang SJ. Subdural haematoma in patients with spontaneous intracranial hypotension. *Cephalalgia.* 2007; 27(2):133-8.
48. Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. *Neurology.* 1999; 53(3):537-42.
49. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain.* 1994; 117 (Pt 1):199-210.
50. Leibold RA, Yealy DM, Coppola M, Cantees KK. Post-dural-puncture headache: characteristics, management, and prevention. *Ann Emerg Med.* 1993; 22(12):1863-70.
51. Lin W, Geiderman J. Myth: fluids, bed rest, and caffeine are effective in preventing and treating patients with post-lumbar puncture headache. *West J Med.* 2002; 176(1):69-70.
52. Lindner A, Reiners K, Toyka KV. Meningeal hyperperfusion visualized by MRI in a patient with visual hallucinations and migraine. *Headache.* 1996; 36(1):53-7.
53. Maher CO, Meyer FB, Mokri B. Surgical treatment of spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks. *Neurosurg Focus.* 2000; 9(1):e7.
54. Manzoni GC, Russo M, Taga A, Torelli P. Neurobiology of chronicization. *Neurol Sci.* 2017; 38(Suppl 1):81-84.
55. Mea E, Chiapparini L, Leone M, Franzini A, Messina G, Bussone G. Chronic daily headache in the adults: differential diagnosis between symptomatic Chiari I malformation and spontaneous intracranial hypotension. *Neurol Sci.* 2011; 32 Suppl 3:S291-4.
56. Medina JH, Abrams K, Falcone S, Bhatia RG. Spinal imaging findings in spontaneous intracranial hypotension. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 195(2):459-64.
57. Mokri B. Movement disorders associated with spontaneous CSF leaks: a case series. *Cephalalgia.* 2014; 34(14):1134.
58. Mokri B. Radioisotope cisternography in spontaneous CSF leaks: interpretations and misinterpretations. *Headache.* 2014; 54(8):1358-68.
59. Mokri B. Spontaneous low pressure, low CSF volume headaches: spontaneous CSF leaks. *Headache.* 2013; 53(7):1034-53.
60. Mokri B, Ahlskog JE, Luetmer PH. Chorea as a manifestation of spontaneous CSF leak. *Neurology.* 2006; 67(8):1490-1.
61. Mokri B. Spontaneous CSF leaks mimicking benign exertional headaches. *Cephalalgia.* 2002; 22(10):780-3.
62. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology.* 2001; 56(12):1746-8.
63. Mokri B. Cerebrospinal fluid volume depletion and its emerging clinical/imaging syndromes. *Neurosurg Focus.* 2000; 9(1):e6.
64. Mokri B, Parisi JE, Scheithauer BW, Piegras DG, Miller GM. Meningeal biopsy in intracranial hypotension: meningeal enhancement on MRI. *Neurology.* 1995; 45(10):1801-7.
65. Mulderry PK, Ghatgei MA, Spokes RA, Jones PM, Pierson AM, Hamid QA, Kanse S, Amara SG, Burrin JM, Legon S, et al. Differential expression of alpha-CGRP and beta-CGRP by primary sensory neurons and enteric autonomic neurons of the rat. *Neuroscience.* 1988; 25(1):195-205.
66. Pfaffenrath V, Fendrich K, Vennemann M, Meisinger C, Ladwig KH, Evers S, Straube A, Hoffmann W, Berger K. Regional variations in the prevalence of migraine and tension-type headache applying the new IHS criteria: the German DMKG Headache Study. *Cephalalgia.* 2009; 29(1):48-57.
67. Russo A, Tessitore A, Cirillo M, Giordano A, De Micco R, Bussone G, Tedeschi G. A transient third cranial nerve palsy as presenting sign of spontaneous intracranial hypotension. *J Headache Pain.* 2011; 12(4):493-6.
68. Sarchielli P, Alberti A, Floridi A, Gallai V. Levels of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of chronic daily headache patients. *Neurology.* 2001; 57(1):132-4.
69. Sencakova D, Mokri B, McClelland RL. The efficacy of epidural blood patch in spontaneous CSF leaks. *Neurology.* 2001; 57(10):1921-3.

70. Shahriari A, Sheikh M. Post-Spinal Headache: A New Possible Pathophysiology. *Anesth Pain Med*. 2016; 7(1):e42605.
71. Schankin CJ, Straube A, Bassetti CL, Fischer U. Headache in the emergency department. *Nervenarzt*. 2017; 88(6):597-606.
72. Schankin CJ, Straube A. Secondary headaches: secondary or still primary? *J Headache Pain*. 2012; 13(4):263-70.
73. Schankin CJ, Krumbholz M, Sostak P, Reinisch VM, Goldbrunner R, Straube A. Headache in patients with a meningioma correlates with a bone-invasive growth pattern but not with cytokine expression. *Cephalalgia*. 2010; 30(4):413-24.
74. Schievink WI, Nuño M, Rozen TD, Maya MM, Mamelak AN, Carmichael J, Bonert VS. Hyperprolactinemia due to spontaneous intracranial hypotension. *J Neurosurg*. 2015; 122(5):1020-5.
75. Schievink WI, Chu RM, Maya MM, Johnson JP, Cohen HC. Spinal manifestations of spontaneous intracranial hypotension. *J Neurosurg Spine*. 2013; 18(1):96-101.
76. Schievink WI, Mamelak AN, Maya MM. Spontaneous intracranial hypotension as an incidental finding on MRI. *Neurology*. 2012; 79(12):1298-9.
77. Schievink WI, Schwartz MS, Maya MM, Moser FG, Rozen TD. Lack of causal association between spontaneous intracranial hypotension and cranial cerebrospinal fluid leaks. *J Neurosurg*. 2012; 116(4):749-54.
78. Schievink WI, Maya MM, Moser F, Tourje J, Torbati S. Frequency of spontaneous intracranial hypotension in the emergency department. *J Headache Pain*. 2007; 8(6):325-8.
79. Schievink WI. Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension. *JAMA*. 2006; 295(19):2286-96.
80. Schievink WI, Maya MM, Moser FG, Tourje J. Spectrum of subdural fluid collections in spontaneous intracranial hypotension. *J Neurosurg*. 2005; 103(4):608-13.
81. Schievink WI, Maya MM, Moser FM. Treatment of spontaneous intracranial hypotension with percutaneous placement of a fibrin sealant. Report of four cases. *J Neurosurg*. 2004; 100(6):1098-100.
82. Schievink WI. Misdiagnosis of spontaneous intracranial hypotension. *Arch Neurol*. 2003; 60(12):1713-8.
83. Schievink WI. Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks: a review. *Neurosurg Focus*. 2000; 9(1):e8.
84. Schievink WI, Morreale VM, Atkinson JL, Meyer FB, Piepgras DG, Ebersold MJ. Surgical treatment of spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks. *J Neurosurg*. 1998; 88(2):243-6.
85. Schoffer KL, Benstead TJ, Grant I. Spontaneous intracranial hypotension in the absence of magnetic resonance imaging abnormalities. *Can J Neurol Sci*. 2002; 29(3):253-7.
86. Strupp M, Katsarava Z. [Post-lumbar puncture syndrome and spontaneous low CSF pressure syndrome]. *Nervenarzt*. 2009; 80(12):1509-19.
87. So Y, Park JM, Lee PM, Kim CL, Lee C, Kim JH. Epidural Blood Patch for the Treatment of Spontaneous and Iatrogenic Orthostatic Headache. *Pain Physician*. 2016; 19(8):E1115-E1122.
88. Takahashi K, Mima T, Akiba Y. Chronic Subdural Hematoma Associated with Spontaneous Intracranial Hypotension: Therapeutic Strategies and Outcomes of 55 Cases. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2016; 56(2):69-76.
89. Takeuchi N, Horikoshi T, Kinouchi H, Watanabe A, Yagi T, Mitsuka K, Senbokuya N. Diagnostic value of the optic nerve sheath subarachnoid space in patients with intracranial hypotension syndrome. *J Neurosurg*. 2012; 117(2):372-7.
90. Tanaka Y, Tosaka M, Fujimaki H, Honda F, Yoshimoto Y. Sex- and Age-Related Differences in the Clinical and Neuroimaging Characteristics of Patients With Spontaneous Intracranial Hypotension: A Records Review. *Headache*. 2016; 56(8):1310-6.
91. Unger JW, Lange W. Immunohistochemical mapping of neuropeptides and calcitonin gene-related peptide in the human brainstem and cervical spinal cord. *J Chem Neuroanat*. 1991; 4(4):299-309.
92. Vincent MB. Cervicogenic headache: clinical aspects. *Clin Exp Rheumatol*. 2000; 18(2 Suppl 19):S7-10.
93. Weiller C, May A, Limmroth V, Jüptner M, Kaube H, Schayck RV, Coenen HH, Diener HC. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med*. 1995; 1(7):658-60.
94. Whiteley W, Al-Shahi R, Warlow CP, Zeidler M, Lueck CJ. CSF opening pressure: reference interval and the effect of body mass index. *Neurology*. 2006; 67(9):1690-1.

95. Whyte CA, Eshkar NS. Spontaneous intracranial hypotension. *Headache*. 2008; 48(1):140-1.
96. Yücel A, Ozyalçın S, Talu GK, Yücel EC, Erdine S. Intravenous administration of caffeine sodium benzoate for postdural puncture headache. *Reg Anesth Pain Med*. 1999; 24(1):51-4.
97. Zada G, Solomon TC, Giannotta SL. A review of ocular manifestations in intracranial hypotension. *Neurosurg Focus*. 2007; 23(5):E8.
98. Zagami AS, Goadsby PJ, Edvinsson L. Stimulation of the superior sagittal sinus in the cat causes release of vasoactive peptides. *Neuropeptides*. 1990; 16(2):69-75.

8 Abkürzungsverzeichnis

ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body-Mass-Index
BPPV	Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel
BWS	Brustwirbelsäule
cCT	zerebrale Computertomographie
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
cm/min	Zentimeter pro Minute
cMRT	zerebrale Magnetresonanztomographie
CSD	cortical spreading depression
EEG	Elektroenzephalografie
EPBs	epidurale Blutpatches
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
HWS	Halswirbelsäule
ICHD	the International Classification of Headache Disorders
IHS	The International Headache Society
i.v.	intravenös
KM	Kontrastmittel
KS	Kopfschmerz
LP	Lumbalpunktion
LUS	Liquorunterdrucksyndrom
LWS	Lendenwirbelsäule
mg	Milligramm
mm	Millimeter
M. Menière	Morbus Menière
ml	Milliliter
MRT/MR	Magnetresonanztomographie
N	Nummer (Text) oder Anzahl (Angaben in Tabebellen oder Abbildungen)
NO	Stickstoffmonoxid
N. abducens	Nervus abducens
N. ophtalmicus	Nervus ophtalmicus
NRS	Numerische Rating-Skala
NSARs	nichtsteroidale Antirheumatika
OP	Operation
SAB	Subarachnoidalblutung
SIH	spontane intrakranielle Hypotension
spMRT	spinale Magnetresonanztomographie
u.a.	unter anderem
WS	Wirbelsäule
WS - OP	Wirbelsäuleoperation
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

9 Anhang

9.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Screening und Recruiting des Patientenkollektivs.....	13
Abbildung 2: Diagnosestellung bei Patienten mit spontaner intrakranieller Hypotension.....	18
Abbildung 3: Diagnosestellung bei Patienten mit postpunktionellem Liquorunterdrucksyndrom.....	19
Abbildung 4 Kopfschmerzlokalisierung.....	26
Abbildung 5: Vergleich der Häufigkeit der Schmerzstärke in beiden Patientengruppen.....	28
Abbildung 6: Häufigkeit von migräne-/spannungskopfschmerzartigen Schmerzens in beiden Patientengruppen.....	32
Abbildung 7: nur kraniale Bildgebung zur Diagnosestellung sowie Therapiekontrolle bei Patienten mit spontaner intrakranieller Hypotension.....	33
Abbildung 8: spinale Bildgebung in Kombination mit cMRT zur Diagnosestellung sowie Therapiekontrolle bei Patienten mit spontaner intrakranieller Hypotension.....	34
Abbildung 9: Bildgebungsverfahren zur Diagnosestellung und Therapiekontrolle bei Patienten mit postpunktionellem Liquorunterdrucksyndrom.....	45
Abbildung 10: spinale Bildgebung in Kombination mit cMRT zur Diagnosestellung und Therapiekontrolle bei Patienten mit postpunktionellem Liquorunterdrucksyndrom.....	45
Abbildung 11: therapeutisches Vorgehen bei der Behandlung von Liquorunterdrucksyndrom.	49
Abbildung 12: Vergleich der Häufigkeit von Migräne und Kopfschmerzen vom Spannungstyp unter unseren Studienpatienten mit spontaner intrakranieller Hypotension und der Normalbevölkerung.....	56

9.2 Bilderverzeichnis

Bild A	35
Bild B	36
Bild C	37
Bild D.....	38
Bild E	39
Bild F-G.....	40
Bild H.....	41
Bild I	42
Bild J.....	43
Bild K	44
Bild A	46
Bild B.....	47

9.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick über berichtete Symptome.....	7
Tabelle 2: aktuelle Klassifikation der Kopfschmerzerkrankungen nach der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (IHS)	10
Tabelle 3: ICHD-III-Kriterien für die Diagnosestellung von postpunktionellem Kopfschmerzen. (IHS III 2018).....	13
Tabelle 4: ICHD-III-Kriterien für die Diagnosestellung von idiopathischer intrakranieller Hypotonie. (IHS III 2018).....	14
Tabelle 5: ICHD-III-Kriterien für Migräne.....	15
Tabelle 6 ICHD-III-Kriterien für Spannungskopfschmerzen	15
Tabelle 7: Vergleich von Geschlechtsverteilung, Durchschnittsalter sowie -Beschwerdedauer zwischen den beiden Gruppen	20
Tabelle 8: Vergleich der Noxen und der kardiovaskulären Risikofaktoren in beiden Gruppen	21
Tabelle 9: Schmerzmittelgebrauch	21
Tabelle 10: Vergleich der Häufigkeit somatischer und neurologischer Krankheiten in beiden Gruppen	22-23
Tabelle 11:Auslöser für das Liquorunterdrucksyndrom	23
Tabelle 12: Zeitspanne bis Auftreten der Symptome;.....	24
Tabelle 13: schmerzfreies Intervall bei Lageänderung.....	24
Tabelle 14: klinische Charakteristika	25
Tabelle 15: klinische Charakteristika der Kopfschmerzen;.....	27
Tabelle 16: Zunahme der Kopfschmerzen bei Änderung der Körperposition und im Tagesverlauf	28
Tabelle 17: Darstellung der Begleitsymptome bei Liquorunterdrucksyndrom.....	29
Tabelle 18: Phänotyp der Kopfschmerzen bei spontaner intrakranieller Hypotension.....	30
Tabelle 19: Phänotyp der Kopfschmerzen bei postpunktionellem Liquorunterdrucksyndrom.....	31
Tabelle 20 : migräneartige Kopfschmerzen und Liquourunterdrucksyndrom.....	32
Tabelle 21: Vergleich der Häufigkeit von Migräne und pachymeningealem Enhancement in beiden Patientengruppen.....	48
Tabelle 22: Vergleich der Häufigkeit von Migräne und pachymeningealem Enhancement unter den Patienten mit spontaner intrakranieller Hypotension.....	48
Tabelle 23: Liquordiagnostik bei den Patienten mit spontaner intrakranieller Hypotension (SIH) sowie postpunktionellem Liquorunterdrucksyndrom.....	49
Tabelle 24: Therapie und Verlauf bei den Patienten mit Liquorunterdrucksyndrom.....	51
Tabelle 25: Therapie und Verlauf bei den Patienten mit und ohne vorbekannte Migräne und migräneähnliche Kopfschmerzen bei spontaner intrakranieller Hypotension	52
Tabelle 26: Vergleich von Therapie und Verlauf bei den Patienten mit und ohne vorbekannte Migräne und migräneähnliche Kopfschmerzen bei postpunktionellem Kopfschmerzen	53

9.4 Fragebogen

<p style="text-align: center;">-Liquorunterdrucksyndrom-</p> <p style="text-align: center;">Fragebogen Teil I</p> <p style="text-align: center;">Kopfschmerz bei Liquorunterdrucksyndrom</p>
--

Patientennummer:

*Die erste Frage aus Teil I bezieht sich nur auf Patienten mit idiopathischem Liquorunterdrucksyndrom.

Gab es ein Ereignis vor Kopfschmerzbeginn? ☐ja ☐nein

Falls ja, welches?

☐Ich habe mich verhoben. ☐Ich habe mich verletzt. ☐anderes

Wann trat der Kopfschmerz auf?

☐am gleichen Tag wie das Ereignis/innerhalb von 1 Tag. ☐innerhalb von 2 Tagen/später.

Wie lange waren Sie im Stehen schmerzfrei?

War der Kopfschmerz dauerhaft? ☐ja ☐nein

Falls ja, wie lange hielt der Kopfschmerz an?

War der Kopfschmerz vorübergehend? ☐ja ☐nein

Falls ja, wie schnell war der Kopfschmerz weg?

Auf welcher Kopfseite war der Schmerz?

☐überwiegend links ☐überwiegend rechts ☐beidseitig ☐streng einseitig ☐wechselnd

In welchem Kopfbereich war der Schmerz lokalisiert?

☐Stirn ☐Augen ☐Schläfen ☐Ohr ☐Hinterkopf ☐oberhalb von Nacken ☐der ganze Kopf ☐anderes

Wie würden Sie den Schmerzen beschreiben?

☐pulsierend ☐stechend ☐drückend ☐brennend ☐elektrisierend

Wie stark war der Schmerz auf einer Skala von 1 bis 10? (1=kaum Schmerzen, 10=unerträgliche Schmerzen)

Gab es einen Schmerzverstärker? ☐ja ☐nein

Falls ja, war der Schmerz

im Stehen schlimmer als im Sitzen/Liegen? ☐ja ☐nein

im Liegen/Sitzen schlimmer als im Stehen? ☐ja ☐nein

am Vormittag schlimmer als am Nachmittag? ☐ja ☐nein

am Nachmittag schlimmer als am Vormittag? ☐ja ☐nein

durch Pressen, Niesen oder Husten schlimmer? ☐ja ☐nein

durch körperliche Anstrengung schlimmer? ☐ja ☐nein

Hatten Sie weitere Beschwerden neben den Kopfschmerzen? ☐ja ☐nein

Falls ja,

waren Sie lichtempfindlicher als sonst? ☐ja ☐nein

waren Sie lärmempfindlicher als sonst? ☐ja ☐nein

hatten Sie Tinnitus? ☐ja ☐nein

hörten Sie schlechter als sonst? ☐ja ☐nein

hatten Sie Übelkeit? ☐ja ☐nein

hatten Sie Erbrechen? ☐ja ☐nein

hatten Sie Nackensteifigkeit? ☐ja ☐nein

Hatten Sie andere Nebenbeschwerden? ☐ja ☐nein

Falls ja, welche?

Nahmen Sie Schmerzmittel wegen dem Kopfschmerzen ein? ☐ja ☐nein

Falls ja, welche?

☐Ibuprofen ☐Naproxen ☐ASS ☐Diclofenac ☐Indometacin ☐Paracetamol ☐Metamizol ☐Triptan ☐Ergotamin
☐Opiat ☐Kombinationspräparate (Angaben welche) ☐anderes

Halfen Ihnen die Schmerzmittel? ☐ja ☐nein

Wie wurden Sie im Krankenhaus/Klinikum Großhadern konservativ behandelt?

Durch Schmerzmittel ☐Ibuprofen ☐Naproxen ☐ASS ☐Diclofenac ☐Indometacin ☐Paracetamol ☐Metamizol
☐Opiat ☐Coffein ☐Kombinationspräparate (Angaben welche)

Durch ☐Flüssigkeitszufuhr i.v. ☐Theophylin ☐Bettruhe

Half Ihnen die Behandlung? ☐ja ☐nein

Wie wurden Sie im Krankenhaus/Klinikum Großhadern invasiv behandelt?

Erhielten Sie Blut-Patches? ☐ja ☐nein

Falls ja, wie viele Male?

Half Ihnen die Behandlung? ☐ja ☐nein

Wurden Sie operiert? ☐ja ☐nein

Falls ja, wie viele Male?

Half Ihnen die Behandlung? ☐ja ☐nein

Sind Sie heute (am Interviewtag/Entlassungstag) beschwerdefrei? ☐ja ☐nein

Falls nein, besserten sich durch die Behandlung Ihre Beschwerden deutlich? ☐ja ☐nein

-Liquorunterdrucksyndrom-

Fragebogen Teil II

vorbestehender Kopfschmerz

Ist bei Ihnen Migräne vorbekannt?

☐ja ☐nein

Falls ja, seit wann?

Ist in Ihrer Familie Migräne vorbekannt?

☐ja ☐nein

Ist bei Ihnen Spannungskopfschmerz vorbekannt?

☐ja ☐nein

Falls ja, seit wann?

*Die nächsten sechs Fragengruppen sind nur von Patienten mit bekanntem Kopfschmerzsyndrom zu beantworten.

Wie oft trat der Kopfschmerz auf?

War der Kopfschmerz dauerhaft?

☐ja ☐nein

Falls ja, wie lange hielt der Kopfschmerz an?

War der Kopfschmerz vorübergehend?

☐ja ☐nein

Falls ja, wie schnell war der Kopfschmerz weg?

Auf welcher Kopfseite war der Schmerz?

☐überwiegend links ☐überwiegend rechts ☐beidseitig ☐streng einseitig ☐wechselnd

In welchem Kopfbereich war der Schmerz lokalisiert?

☐Stirn ☐Augen ☐Schläfen ☐Ohr ☐Hinterkopf ☐Nacken ☐der ganze Kopf ☐anderes

Wie würden Sie den Schmerzen beschreiben?

☐pulsierend ☐stechend ☐drückend ☐brennend ☐elektrisierend

Wie stark war der Schmerz auf einer Skala von 1 bis 10? (1=kaum Schmerzen, 10=unerträgliche Schmerzen)

Wurde der Kopfschmerz durch körperliche Anstrengung schlimmer?

☐ja ☐nein

Hatten Sie weitere Beschwerden neben den Kopfschmerzen?

☐ja ☐nein

Falls ja,

waren Sie lichtempfindlicher als sonst?

☐ja ☐nein

waren Sie lärmempfindlicher als sonst?

☐ja ☐nein

hatten Sie Übelkeit?

☐ja ☐nein

hatten Sie Erbrechen?

☐ja ☐nein

Nahmen Sie Schmerzmittel wegen dem Kopfschmerzen ein?

☐ja ☐nein

Falls ja, welche?

☐Ibuprofen ☐Naproxen ☐ASS ☐Diclofenac ☐Indometacin ☐Paracetamol ☐Metamizol ☐Triptan ☐Ergotamin
☐Opiat ☐Kombinationspräparate (Angaben welche) ☐anderes

Halfen Ihnen die Schmerzmittel?

☐ja ☐nein

Sind bei Ihnen folgende Erkrankungen vorbekannt?

☐hoher Blutdruck (arterieller Hypertonus) ☐hohe Blutfette(Dyslipoproteinämie) ☐hohes
Blutzucker (Diabetes mellitus) ☐Herzinfarkt ☐Schlaganfall

Sind bei Ihnen Tumorerkrankung vorbekannt?

☐ja ☐nein

Falls ja, welche?

Wie groß sind Sie?

Wie schwer sind Sie?

Rauchen Sie?

Früher mal geraucht?

Trinken Sie Alkohol?

10 Eidesstattliche Versicherung

Paunova, Tsvetelina

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 02.05.2019

Ort, Datum

Tsvetelina Paunova

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

11 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Andreas Straube für die interessante Themenstellung und die herausragende Unterstützung, die weit über den Bereich dieser Arbeit hinausging.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn PD Dr. med. Christoph Schankin für seine vielseitige Unterstützung und fachlichen Rat bedanken.

Weiter bedanke ich mich bei allen Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben, dem ärztlichen Personal der neurologischen Klinik und der neurologischen Notaufnahme des Klinikums Großhadern.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meinen Eltern und meinen Freunden für Ihr Verständnis und Unterstützung und Interesse während dieser Dissertation und meinem gesamten Medizinstudium.